

THROMBEKTOMIE BEI AKUTEM SCHLAGANFALL MIT RETRIEVER UND GROSSEM INTRACRANIELLEM ASPIRATIONS-KATHETER

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Liuqing Tong
geboren am 10.09.1989 in Hubei, VR China

Gutachter

1.

2.

3.

Tag der öffentlichen Verteidigung:

Inhaltverzeichnis

Abkürzung.....	[1]
Zusammenfassung.....	[3]
1. Einleitung	1
1.1. Schlaganfall- und TIA-Definition	1
1.2. Epidemiologie des Schlaganfalls	1
1.3. Einteilung und Ursachen des Schlaganfalls	2
1.4. Risikofaktoren von zerebrovaskulären Erkrankungen	3
1.5. Anatomie der Hirngefäßversorgung.....	3
1.5.1. Das vordere Strombahngebiet.....	3
1.5.2. Das hintere Strombahngebiet.....	5
1.6. Grundlage der Schlaganfallbehandlung	6
1.7. Behandlungsmöglichkeiten und klinische Studien.....	7
1.7.1. intravenöse Thrombolyse	7
1.7.2. intraarterielle Thrombolyse	9
1.7.3. mechanische Thrombektomie.....	10
1.7.3.1. Retriever alter Generation.....	10
1.7.3.2. Stent-Retriever	11
1.7.3.3. direkte Aspiration	12
1.7.4. Vergleich mechanische Thrombektomie und iv. Thrombolyse.....	13
1.7.4.1. Frühere klinische Studien	13
1.7.4.2. Aktuelle klinische Studien	14
1.7.5. aktuelle Leitlinie und Therapieempfehlung.....	17
2. Fragestellung und Zielsetzung.....	18
3. Material & Methode	18
3.1. Patienten	19
3.2. Präinterventionelle Diagnostik & Maßnahme	20
3.2.1. Anamnese & klinische Diagnostik.....	20
3.2.2. apparative Untersuchung.....	24
3.2.2.1. CT + CT-Angiographie+ CT-Perfusion	24
3.2.2.2. Magnetresonanztomographie	27
3.2.3. Indikationsstellung der intravenösen Thrombolyse.....	29
3.3. Indikationsstellung der mechanischen Thrombektomie	30
3.4. Intervention.....	31

3.4.1. Patientenvorbereitung	31
3.4.2. Ablauf der Intervention	31
3.4.2.1. Direkte Aspiration	32
3.4.2.2. Penumbra-System	33
3.4.2.3. Stent-Retriever...	33
3.4.3. Ende der Intervention	35
3.4.4. Material:.....	36
3.4.4.1. Schleuse	36
3.4.4.2. Führungsdraht und Vertebraliskatheter	36
3.4.4.4. Mikrokatheter und Mikrodraht.....	37
3.4.4.5. Aspirationskatheter	37
3.4.4.6. (Stent-)Retriever.....	39
3.4.4.7. Penumbra-Aspirationspumpe.....	41
3.4.4.8. Verschlussmaterial.....	41
3.4.4.9. Besonderheiten im Interventionsablauf	42
3.5. Postinterventionelles Management.....	44
3.6. Statistik...	45
4. Ergebnisse	45
4.1. Angiographische Ergebnisse TICI.....	45
4.1.1. TICI	45
4.1.2. Interventionsinfo; Anderen Maßnahme in der Intervention	47
4.1.3. Einfluss möglicher Prädiktoren auf das TICI.....	49
4.2. Komplikationen	51
4.2.1. Komplikationen	51
4.2.2. TICI Einfluss auf die Komplikationen	54
4.3. langzeitige klinische Ergebnisse.....	55
4.3.1. mRS	55
4.3.2. TICI Einfluss auf mRS und Mortalität	56
4.3.3. statistischer Zusammenhang möglicher Prädiktoren auf das langzeit- klinische Ergebnisse	58
4.4. Darstellung der Interventions- und langzeitklinische Ergebnisse von Patientensubgruppe	61
4.4.1. 6-Stunde-Zeitfenster.....	61
4.4.2. Patienten mit unklarem Zeitfenster	62

4.4.3. Verschluss in vorderer gegenüber hinterer Zirkulation	64
5. Diskussion	65
5.1. angiographische Ergebnisse... ..	65
5.2. Komplikationen	71
5.3. langzeitneurologische Ergebnisse	79
5.4. Subgruppe	84
5.4.1. 6-Stunden-Zeitfenster	84
5.4.2. Wake-Up-Stroke: Patienten mit unklarem Zeitfenster	87
5.4.3. Thrombuslokalisation	88
6. Schlussfolgerung	91
7. Literatur- und Quellenverzeichnis	93
8. Anhang	101
8.1. Erhebungsmaterial	101
8.2. Abbildungsverzeichnis	103
8.3. Tabellenverzeichnis	104
8.4. Lebenslauf	105
8.5. Danksagung	106
8.6. Ehrenwörtliche Erklärung	107

Abkürzung

A	Arteria
ACA	Arteria cerebri anterior
ACI	Arteria carotis interna
ADC	apparent diffusion coefficient
AICA	Arteria cerebelli anterior inferior
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen- Medizinischen Fachgesellschaften
BA	Arteria basilaris
CBF	cerebral blood flow
CBV	cerebral blood volume
CT	Computertomografie
CTA	Computertomografie-Angiogramm
DGN	Deutsches Gesundheitsnetz
FDA	Food and Drug Administration
FLAIR	fluid attenuated inversion recovery
GCS	Glasgow coma score
HT	hämorrhagische Transformation
ICH	intrazerebrale Blutung/ Hämorrhagie
IE	Injektionseinheit
IVT	intravenöse Thrombolyse
KHK	koronare Herzkrankheit
MCA	Arteria cerebri media
min	Minute
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mRS	modified Ranking Scale
MRT	Magnetresonanztomografie
MTT	mean transit time
NITS	neurologische Intensivstation
PAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCA	Arteria cerebri posterior
PFO	persistierendes Foramen ovale
PICA	Arteria cerebelli posterior inferior

rt-PA	recombinant tissue Plasminogen Activator
SAB	Subarachnoidalblutung
SCA	Arteria cerebelli superior
SICH	symptomatische intrazerebrale Hämorrhagien
TIA	transitorische ischämische Attacke
TICI	Thrombolysis in Cerebral Infarction Score
TOF	time of flight
TTP	time to peak
UKJ	Universitätsklinikum Jena
VA	Arteria vertebralis
VSD	Vorhofseptumdefekt
WHO	World Health Organization

Zusammenfassung

Einleitung: Weltweit erleiden jährlich ca. 15 Millionen Menschen einen Schlaganfall. In Deutschland ist dies mit 150.000 Neuerkrankungen pro Jahr die zweithäufigste Todesursache (Familienmedizin, Eschenfelder, Zeller et al. 2006). 80% aller Schlaganfälle beruhen auf Ischämien (Mozaffarian, Benjamin et al. 2015). Mehr als 25% davon sind embolischen Ursprungs (Adams, Bendixen et al. 1993, Eschenfelder, Zeller et al. 2006). Neben der intravenösen Thrombolyse hat sich als neue Therapieoption die endovaskuläre Thrombektomie etabliert. Während die Retriever der alten Generation keine Überlegenheit gegenüber der intravenösen Thrombolyse zeigten, kommt es zu einem signifikanten Sprung in Therapiesicherheit und -effektivität bei Retrievern der neuen Generation, den Stent-Retrievern. Eine Patientenselektion anhand des Perfusions-Mismatch-Prinzips scheint sicher zu sein.

Ziele: In der vorliegenden Dissertation wurden die epidemiologischen Daten von Patienten, die Thrombuseigenschaften und die Interventionsergebnisse zusammengefasst. Es wurden Komplikationen und deren möglicher Zusammenhang mit den Interventionsergebnissen dargestellt, sowie das klinische Ergebnis nach 3 Monaten. Subgruppen wurden nach Zeit und Thrombuslokalisation eingeteilt und die Ergebnisse dieser Subgruppen wurden dargestellt. Alle Ergebnisse wurden auf Prädiktoren geprüft und mit anderen Studien verglichen.

Methodik: In einer monozentrischen klinischen Studie mit retrospektiver Analyse von prospektiv gesammelten Daten wurden 130 Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall zwischen März 2010 und März 2015 endovaskulär behandelt. Anhand der präinterventionell durchgeführten Bildgebungen wurde die Indikation zur endovaskulären Thrombektomie gestellt. Für die Intervention wurden Retriever und große intrakranielle Aspirationskatheter eingesetzt. Der NIHSS-Score wurde sowohl prä- als auch postinterventionell erhoben. Komplikationen während und nach der Intervention wurden erfasst. Die Alltagsfunktion wurde anhand des mRS in 3 Monaten nach dem Schlaganfall erhoben. Je nach Variablentyp wurden Mann-Whitney-U-Test, t-Test oder Wilcoxon-Test durchgeführt, um signifikante Prädiktoren zu finden. Das Signifikanzniveau wurde auf unter 5% für alle Statistiken festgelegt.

Ergebnisse: Bei 105 von 130 Patienten (80,8%) gelang eine erfolgreiche Rekanalisation. Die Einsatzrate von Stent-Retrievern betrug 93,6%. Die mittlere Zeit von Symptombeginn bis zur Leistenpunktion betrug 272 Minuten und die mittlere

Interventionsdauer betrug 155 Minuten. Insgesamt wiesen 12 Patienten (9,2%) post interventionem eine SICH auf, jedoch ist die SICH-Rate in den letzten zwei Jahren auf 4,3% gesunken. Pneumonien waren mit 26,9% die häufigste Komplikation. Nach 3 Monaten wurde eine funktionelle Unabhängigkeit (mRS ≤ 2) bei 48,6% der Patienten erreicht, 21,4% der Patienten verstarben innerhalb von 3 Monaten. Prädiktoren für eine funktionelle Unabhängigkeit waren jüngeres Alter, niedriger Ausgangs-NIHSS, kürzere Interventionsdauer und keine Pneumonie. Bei Patienten außerhalb des 6-Stunden-Zeitfensters und mit unklarem Zeitfenster traten ähnliche angiografische und klinische Ergebnisse auf.

Schlussfolgerung: Die endovaskuläre Thrombektomie ist eine sichere und effektive Therapieoption für Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall. Unsere Einsatzrate von Stent-Retrievern entspricht der Leitlinienempfehlung. Die Rekanalisationsrate, die 3-Monate-Mortalität und die Rate der funktionellen Unabhängigkeit nach 3 Monaten waren gut und vergleichbar mit anderen Studien (Berkhemer, Fransen et al. 2015, Campbell, Mitchell et al. 2015, Saver, Goyal et al. 2015). Die SICH-Rate war mit 9,2% relativ hoch, aber verbesserte sich in den letzten zwei Jahren auf 4,3% und ist mit anderen Studien vergleichbar (Jovin, Chamorro et al. 2015). Die sinkende SICH-Rate ist wahrscheinlich auf den Einsatz von neuen Aspirationskathetern zurückzuführen. Unsere Interventionsdauer lag deutlich über der Dauer aus anderen Studien, was sich negativ auf die langzeitklinischen Ergebnisse auswirkt (Spiotta, Vargas et al. 2014). Die Pneumonie kam aufgrund der Vollnarkose relativ oft vor. Jedoch gab es keine einheitliche Empfehlung hinsichtlich des Anästhesietyps für endovaskuläre Thrombektomie bei akutem ischämischem Schlaganfall (Talke, Sharma et al. 2014). Die Indikationsstellung erfolgte anhand des Perfusion-Diffusions-Mismatches. Hierbei zeigten sich bei Patienten außerhalb des 6-Stunden-Zeitfensters und Patienten mit unklarem Zeitfenster mit denen innerhalb des Zeitfensters vergleichbare und gute Ergebnisse. Dies weist darauf hin, dass eine Patientenselektion anhand des Perfusion-Mismatch-Prinzipes sicher und effektiv erscheint.(Natarajan, Snyder et al. 2009, Abou-Chebl 2010, Turk, Magarick et al. 2013)

1. Einleitung

1.1. Schlaganfall- und TIA-Definition

Die World Health Organisation (WHO) definiert den Schlaganfall als ein Krankheitsbild, bei dem sich eine fokale oder globale Störung der zerebralen Funktion rasch entwickelt. Die Symptome dauern mindestens 24 Stunden, sind offensichtlich auf nichts anderes als auf vaskuläre Ursachen zurückzuführen, und können sogar zum Tod führen.

(Familienmedizin)

Von Transitorische Ischämische Attacke(TIA) wird gesprochen, wenn sich die klinische Ausfallerscheinung innerhalb von 24 Stunden zurückbildet. Patienten mit flüchtigen Symptomen, wenn ein bildmorphologisches Korrelat vorhanden ist, werden ebenfalls als Schlaganfallpatienten bezeichnet. Eine weitere Abklärung ist bei jedem TIA-Patienten erforderlich.

1.2. Epidemiologie des Schlaganfalls

Der Schlaganfall ist weltweit die dritthäufigste Todesursache nach koronaren Herzkrankheiten und bösartigen Neubildungen. In Deutschland ist der Schlaganfall die zweithäufigste Todesursache nach koronaren Herzkrankheiten. (Eschenfelder, Zeller et al. 2006)

Die jährliche Inzidenz von Schlaganfällen liegt in Deutschland bei 1,82/1000 Einwohnern. Das heißt rund 150.000 neue Schlaganfälle pro Jahr. Zu den neu aufgetretenen Fällen, müssen zusätzlich noch gut 15.000 Rezidive innerhalb des ersten Jahres hinzugezählt werden. (Familienmedizin , Eschenfelder, Zeller et al. 2006)

Der Schlaganfall führt zu mehr als 66.000 Todesfällen pro Jahr. Circa 40% der Patienten nach einem Schlaganfall versterben innerhalb des ersten Jahres. Obwohl die Mortalität in den letzten Jahren sinkt, ist der Schlaganfall die Erkrankung, die am häufigsten zu dauerhafter Pflegebedürftigkeit führt. Rund 65% der Überlebenden haben nach einem Jahr noch Defizite und sind pflegebedürftig. 15% der Überlebenden werden am Ende des ersten Jahres in Pflegeeinrichtungen versorgt.(Familienmedizin , Busch, Schienkiewitz et al. 2013)

80% der Patienten, die einen Schlaganfall erleiden, sind über 60 Jahre alt. Heutzutage beträgt der Anteil von über 60-jährigen circa 24% der Bevölkerung. Angenommen die Inzidenz von Schlaganfällen bleibt konstant, dann kann mit einem Ansteigen der Schlaganfallhäufigkeit (3,43 Millionen Fälle bis 2025) gerechnet werden. Der Grund dafür ist der demographische Wandel und der anteilige Anstieg von über 60-Jährigen

an der Gesamtbevölkerung. (Eschenfelder, Zeller et al. 2006, Heuschmann, Busse et al. 2010)

1.3. Einteilung und Ursachen des Schlaganfalls

Die Einteilung des Schlaganfalls ist auf verschiedenen Ebenen möglich. Generell lassen sich Schlaganfälle nach klinischen Syndromen, Ätiologie, Pathogenese, zeitlichem Verlauf, Lokalisation und Morphologie unterteilen. Die Klassifikationsmöglichkeiten lassen sich in nachstehender Tabelle 1 darstellen. (Eschenfelder, Zeller et al. 2006)

Tabelle 1: Klassifikationsmöglichkeit des Schlaganfalls

Klinisches Syndrom	Territoriale versus lakunäre Schlaganfallsyndrom
Ätiologie	Arteriosklerose (Atheron thrombose) Kardiale Embolien Lipohyalinosen
Pathogenese	Embolisch Thrombotisch Hämodynamisch Immunologisch Entzündlich
Zeitlicher Verlauf	Reversibler Insult Irreversibler Insult
Schweregrad	Minor- versus Major-Schlaganfall
Lokalisation	Vorderer versus hinterer Hirnkreislauf Kortikal versus subkortikal
Morphologie	Ohne Läsion → reversible ischämische Funktionsstörung Mit Läsion → Hirninfarkt

Ätiologisch kann ein Schlaganfall sowohl ischämisch als auch hämorrhagisch bedingt sein. Während 20% der Schlaganfälle auf intrazerebrale (15%) oder subarachnoidale (5%) Blutung zurückzuführen sind, zeigen sich 80% als Folge einer Minderdurchblutung des Gehirns. (Eschenfelder, Zeller et al. 2006, Mozaffarian, Benjamin et al. 2015)

Dem ischämischen Schlaganfall liegt ein abruptes Sistieren der Blutversorgung im Gehirn zu Grunde. Dadurch wird die Bereitstellung von Sauerstoff und Glukose unterbrochen, was rasch zum Funktionsverlust und schließlich zum Absterben des

betroffenen Hirngewebes führt. Anhand der TOAST-Kriterien kann die Ursache der ischämischen Infarkte in 4 Gruppen unterteilt werden. In 30% der Fälle sind sie unklar oder konkurrierend. Die Hauptquelle sind mit 26% kardiale Embolie als Folge von Vorhofflimmern oder Herzklappenerkrankungen. Makroangiopathie der hirnversorgenden Gefäße machen 21% aller Ursachen aus. Auch mikroangiopathische Veränderungen, wie Gefäßwandlipohyalinose, anamnestisch Hypertonus oder Diabetes mellitus sind mit 21% an der Entstehung von zerebralen Ischämie beteiligt. (Adams, Bendixen et al. 1993, Eschenfelder, Zeller et al. 2006)

1.4. Risikofaktoren von cerebrovaskulären Erkrankungen

Eschenfelder, Zeller et al. fassen die wichtigsten cerebrovaskulären Risikofaktoren zusammen, die zur Entstehung eines Schlaganfalls beitragen.

Ein hohes Lebensalter, das männliche Geschlecht, die familiäre Belastung sowie ethnische Zugehörigkeit zählen zu nicht beeinflussbaren Risikofaktoren. Zum Teil beeinflussbare Risikofaktoren sind Diabetes mellitus und Hypercholesterinämie. Faktoren wie arterieller Hypertonus, kardiale Vorerkrankungen, Nikotinabusus, vorherige TIA und das Vorhandensein einer Karotis-Stenose werden als beeinflussbare Risiken zusammengefasst. Ein Zusammenhang wird auch mit Alkohol, Drogen, Lebensumständen, hormoneller Kontrazeption, Klima und Jahreszeit vermutet. (Eschenfelder, Zeller et al. 2006)

Hohes Lebensalter und arterieller Hypertonus zählen zu den zwei wichtigsten Risikofaktoren. Patienten im hohen Lebensalter erleiden, trotz ihrer günstigeren Risikoprofile als andere Altersgruppen (geringere Prävalenz von früheren Myokardinfarkt, Schlaganfall und Diabetes mellitus) schwerere Schlaganfälle und haben eine deutlich höhere 1-Monats-Sterblichkeit. Eine Blutdrucksenkung um 10mmHg bewirkt eine Risikoreduktion des Schlaganfalles von 41%. Vorhofflimmern ist auch als ein wichtiger Risikofaktor hervorzuheben. Patienten mit Vorhofflimmern haben ein 5-mal erhöhtes Risiko eines Schlaganfalles. (Mozaffarian, Benjamin et al. 2015)

1.5. Anatomie der Hirngefäßversorgung

Die Blutversorgung vom Hirn erfolgt über das vordere und hintere Strombahngebiet. Nachfolgend werden nur die klinischen relevanten Gefäßabschnitte beschrieben.

1.5.1. Das vordere Strombahngebiet

Das vordere Strombahngebiet entstammt der **A. carotis interna (ACI)**. Die ACI kann in 7 Segmente unterteilt werden (Abbildung 1). C1 bis C3 zählen zu den extrakranialen Segmenten und betreffen den Abschnitt von der Gabelung aus A. carotis communis bis zum Austritt durch das Foramen lacerum. Dann folgt das kavernöse Segment (C4), welches durch den Sinus cavernosus verläuft und dort zwei "Knie" bildet. Das klinoidale Segment (C5) bezeichnet den Abschnitt zwischen dem proximalen und distalen Duraring. Ab hier verläuft die ACI intradural. Es folgt das ophthalmische Segment (C6), aus der die unter anderem augenversorgende A. ophthalmica entstammt, und das terminale Segment (C7), das zur A.cerebri media übergeht.

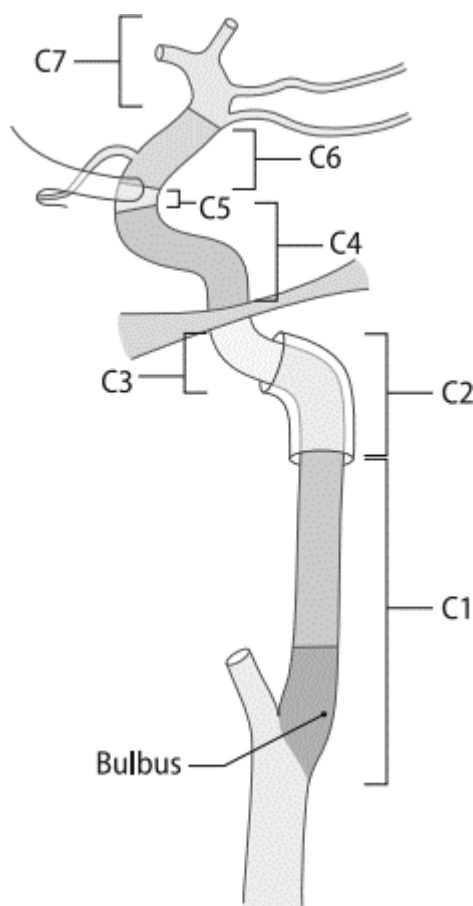


Abbildung 1: Schematische Darstellung der A. carotis interna (Ansicht von lateral) (Linn, Wiesmann et al. 2011)

Der Circulus arteriosus Willisii stellt die Anastomose des vorderen und hinteren Strombahngebietes dar sowie die Anastomose zwischen der Blutversorgung der beiden Hemisphären. In ca. 60% der Fälle ist mindestens ein beteiligtes Gefäßsegment hypoplastisch oder fehlt vollständig.

C7 teilt sich in einen kleinen Ast, die A.cerebri anterior (ACA), und einen kräftigen Ast, die A. cerebri media (MCA), sodass dies hier auch als Carotis-T bezeichnet wird. Die A. cerebri anterior (ACA) verläuft nach frontal und versorgt die Mantelkante sowie Teile

des Frontallappens. Die A. cerebri media (MCA) wird meistens in 4 Segmente unterteilt. Das horizontale Segment (M1) reicht vom Carotis-T bis zur Bifurkation. Hieraus zweigen Perforatoren ab, von denen die Stammganglien versorgt werden. Bei den folgenden M2-Segmenten handelt es sich um die Äste nach der Bifurkation. Diese unterteilen sich in einem superioren und inferioren Anteil. Vom M2-superioren Anteil gehen Äste für Frontal- und Parietallappen ab. Die Blutversorgung von überwiegenden Teil des Temporallappens wird durch die Äste vom M2-inferioren Anteil- gewährleistet. Die nachfolgenden M3- und M4- Segmente stellen sich als Äste und Endäste dar. (Linn, Wiesmann et al. 2011)

1.5.2. Das hintere Strombahngebiet

Das hintere Strombahngebiet (Abbildung 2) fängt an den Aa. Vertebrales (VA) an. Die VA haben 5 Segmente. V0 bezeichnet den Abgang aus der A. subclavia. In Folge kommt das extraossäre Segment (V1), das infraduraminale Segment (V2), die Atlasschlinge(V3) und das intradurale Segment (V4). V4 gibt Äste für das Kleinhirn (A. cerebelli posterior inferior (PICA)) und perforierende Äste für die Medulla oblongata ab. Auf Höhe des pontomedullären Übergangs verschmelzen die beiden V4 zu der A. basilaris (BA).

Die A. basilaris verläuft unpaarig präpontin von dorsokaudal nach ventrokranial bis zur interpedunkulären Zisterne. Hier teilt sich die A.basilaris in die beiden Aa. cerebri posteriores als terminale Äste. Inzwischen gibt sie Perforatoren für Pons und Mittelhirn, sowie A. cerebelli anterior inferior (AICA) und A. cerebelli superior (SCA) ab. PICA, AICA und SCA stellen die gesamte Blutversorgung für das Kleinhirn dar. Aa. cerebri posteriores (PCA) stellen sich als terminale Äste der BA dar und bestehen aus 4 Segmenten. Das P1-Segment verläuft von der Teilung der BA nach lateral bis zum Treffen mit der vorderen Strombahn. Hier werden posteriore Thalamusperforatoren abgegeben, durch die der größte Teil des Thalamus und Teile des Mittelhirns versorgt werden. Das P2-Segment gibt anschließend Äste für den restlichen Thalamus, weitergehend kortikale Äste für den inferioren Temporallappen und für den überwiegenden Teil des Okzipitallappens ab. Die nachfolgenden P3- und P4-Segmente stellen sich als Äste und Endäste dar. (Linn, Wiesmann et al. 2011)

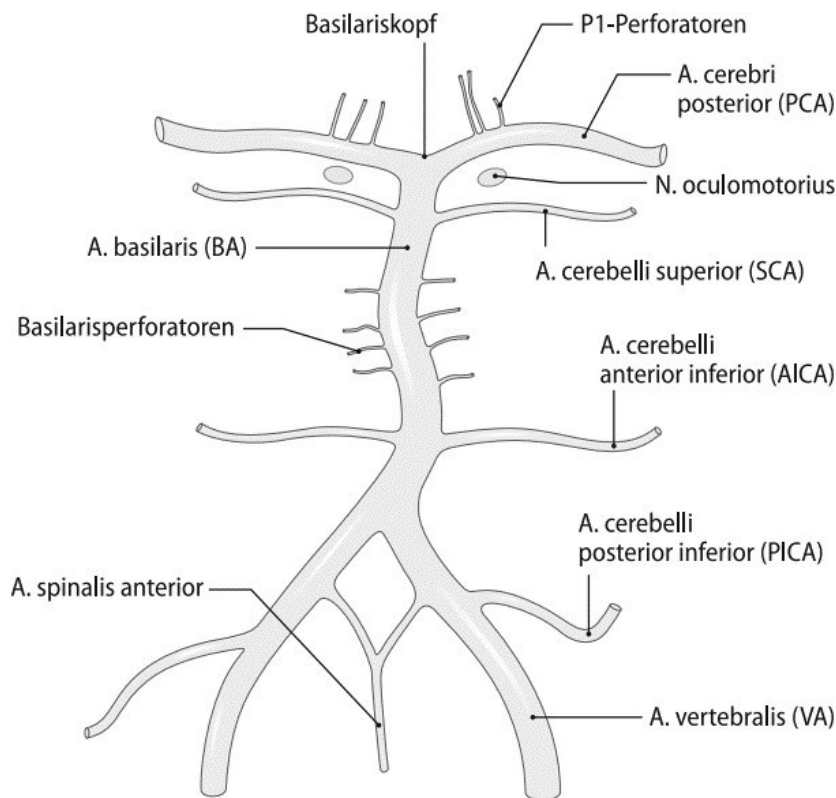


Abbildung 2: Schematische Darstellung der A. Basilaris (Linn, Wiesmann et al. 2011)

1.6. Grundlage der Schlaganfallbehandlung

Bei einer akuten zerebralen Ischämie infolge einer Minderperfusion ist ein irreversibel geschädigter Infarktkern von einem kritisch minderperfundierten Gewebeanteil, der sogenannten Penumbra, zu unterscheiden. Penumbra wurde als "ischämisches Gewebe, das funktionell beeinträchtigt und von Infarkt gedroht ist, und hat das Potenzial, durch Reperfusion zu retten sind. Wenn es nicht gerettet wurde, wurde dieses Gewebe schrittweise in den Infarktkern rekrutiert, der sich mit der Zeit in das ursprünglich gefährdete Maximalvolumen ausdehnt." (Astrup, Siesjö et al. 1981)

Unter andauernder Hypoxie in Folge einer verminderten Durchblutung entsteht eine Diffusionsrestriktion. Grundlage der Diffusion ist die Brown'sche Molekularbewegung der Wassermoleküle im Gewebe. Durch Ausfall der Natrium-Kalium-Pumpe entwickelt sich ein zytotoxisches Hirnödem. Folge der Schwellung ist eine räumliche Verkleinerung des Extrazellulärraums mit Reduktion der freien Diffusion. Die Diffusionsrestriktion entspricht in den meisten Fällen dem Infarktkern. Während Wassermoleküle im gesunden Hirnparenchym noch frei diffundieren können, ist die Molekularbewegung im infarzierten Gewebe beeinträchtigt. Penumbra stellt sich als

Gewebestück mit erhaltenem Strukturstoffwechsel dar, in dem die freie Diffusion noch ungestört ist. Von Mismatch wird gesprochen, wenn die Perfusionsläsion größer ist als die Diffusionsläsion. Sinkt der zerebrale Blutfluss weiter, kommt es in der Penumbra zur irreversiblen Zellschädigung. In Abhängigkeit von Dauer und Schwere der Minderperfusion dehnt sich der Infarktkern in dem Bereich der Penumbra aus. Bei rechtzeitiger Rekanalisation bzw. Reperfusion lässt sich die Penumbra vor dem Untergang retten, so zu sagen: "Time is Brain". (Muchada, Rodriguez-Luna et al. 2014) Darauf basiert die Grundlage unsere Schlaganfalltherapie: Perfusion-Diffusion-Mismatch-Konzept. (Donnan, Baron et al. 2009, Kidwell, Jahan et al. 2013)

1.7. Behandlungsmöglichkeiten und klinische Studien

In Deutschland wurde 1994 die erste Stroke Unit, eine Spezialstation zur Akutbehandlung von Schlaganfallpatienten, aufgebaut. Inzwischen konnten 140 derartige Stationen eingerichtet werden. (Heuschmann, Busse et al. 2010) Dort können die Schlaganfallpatienten rund um die Uhr, bezüglich der Initialdiagnostik der Insultursache, der optimalen Behandlung und der Überwachung vitaler Parameter akut versorgt werden. Die Überwachung und die Aufrechterhaltung der normalen Atem-, Kreislauf- und Stoffwechselfunktion nach dem Schlaganfall sind enorm wichtig, da diese nach dem Eintreten des Schlaganfalls leicht entgleisen und den Patienten dadurch zusätzlich schädigen, unter Umständen sogar tödlich sein können. In der Stroke Unit erfolgt ebenfalls eine Frührehabilitation. Diese primäre Versorgung von Patienten in der Stroke Unit reduzierte die funktionelle Abhängigkeit und die Mortalität im Vergleich zur Versorgung auf einer allgemeininternistischen oder -neurologischen Station. Das Risiko einer Abhängigkeit wurde um 29 % und die Notwendigkeit einer Weiterbetreuung in einem Pflegeheim oder einer vollständigen häuslichen Pflege um ca. 25% reduziert. Dieser Effekt ist unabhängig von Geschlecht und Alter der Patienten sowie vom Typ des Schlaganfalls zu beobachten. (Trialists'Collaboration 2013)

1.7.1. Intravenöse Thrombolyse

Ein großer Meilenstein in der Schlaganfalltherapie waren die Studien des National Institute of Neurological Disorders and Stroke (**NINDS**) von 1995, welche die Evidenz für die intravenöse Thrombolyse (IVT) mittels rekombinantem Gewebefibrinolyse-aktivator („recombinant tissue Plasminogen Activator“, rt-PA, Alteplase, Handelsname in Deutschland: Actilyse) hervorbrachte. Patienten bekamen nach akutem Schlaganfall innerhalb von 3 Stunden entweder gewichtsadaptierte rt-PA oder Placebo intravenös.

Das primäre Endpunkt, NIHSS von 24 Stunden, präsentierte keinen signifikanten Unterschied. Symptomatische intrazerebrale Hämorrhagien (SICH) in der rt-PA-Gruppe waren häufiger (6,4%) als in der Kontrollgruppe (0,6%). Jedoch zeigte es bei der rt-PA-Gruppe eine 30-50% höhere Chance auf ein Leben ohne bzw. mit nur einer geringen Behinderung nach drei Monaten im Vergleich zu der Kontrollgruppe (Odds Ratio: 1,7; 95%-Konfidenzintervall: (1.2,2.6); P=0.008). (NINDS 1995) Danach wurde die Therapie mit rt-PA bei akuten ischämischen Schlaganfällen 1996 von Food and Drug Administration(FDA) in den USA zugelassen.

Je schneller die i.v. rt-PA Therapie ist, desto bessere Ergebnisse können erreicht werden. Wird die rt-PA innerhalb von 90 Minuten ab Symptombeginn verabreicht, kann ein besonders gutes Ergebnis erreicht werden. Ein potenzieller Vorteil würde mit Risiken einhergehen, wenn die Therapie erst in mehr als 3 Stunden anfängt. (Hacke, Donnan et al. 2004) Zu Beginn war die Zulassung für die intravenöse Thrombolyse bei Behandlung eines ischämischen Schlaganfalles auf ein 3-Stunden-Zeitfenster beschränkt.

Nach der **ECASS-III Studie** wurde das Zeitfenster für eine mögliche intravenöse Thrombolyse in Europa, einschließlich Deutschland, im November 2010 von 3 Stunden auf 4,5 Stunden erweitert. Auch hier lag die Anzahl der SICH über der Vergleichsgruppe (27% gegenüber 17,6%).(Hacke, Kaste et al. 2008) Bei einem späteren Therapiebeginn kommt es zu einem Anstieg des Sterberisikos und es profitieren weniger Patienten von einer intravenösen Thrombolyse. Außerhalb des 4,5-Stunden-Zeitfensters erhöht sich das Risiko im Vergleich zum Nutzen. Eine Therapie sollte möglichst schnell eingeleitet werden.(Lees, Bluhmki et al. 2010)

Eine aktuelle Metaanalyse von großen randomisierten Studien mit 6756 Patienten belegte die Wirksamkeit der Thrombolyse mit einer intravenösen rt-PA in diesem Zeitfenster. Emberson, Lees et al. bestätigte den gezeigten Nutzen und die Sicherheit der intravenösen Thrombolyse mit rt-PA im 4,5-Stunden-Zeitfenster bei akuten Schlaganfällen. Ein höheres Patientenalter (über 80 Jahre) verkürzte nicht das Zeitfenster, in dem die systemische Lysetherapie sicher und effektiv war. 2110 (31%) von 6756 Patienten erreichten ein gutes neurologisches Outcome ($mRS \leq 1$) in 3 bis 6 Monaten. (Emberson, Lees et al. 2014) Die gesamte Rekanalisationsrate der intravenösen Thrombolyse erreicht 46,2%.(Rha and Saver 2007)

2015 veröffentlichte AWMF eine Ergänzung der Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Die intravenöse Behandlung mit rt-PA (0,9 mg/kg Körpergewicht,

maximal 90 mg, 10% der Gesamtdosis als Bolus, den Rest anschließend als 60 -minütige Infusion) sollte innerhalb eines 4,5-Stunden-Zeitfensters ohne obere Altersgrenze zur Behandlung ischämischer Hirninfarkte erfolgen. Da der Vorteil der rt-PA-Therapie zeitabhängig ist, sollte mit der Behandlung so schnell wie möglich begonnen werden. (Ringleb, Hamann et al. 2015)

Limitierungen der intravenösen Thrombolyse sind nicht nur die Kontraindikationen und die zeitliche Abhängigkeit, sondern auch die Effektivität bei großen proximalen Thromben. (Delzoppo, Poeck et al. 1992) Riedel, Zimmermann et al. beschrieben auch das Fehlen eines Therapiepotentials, wenn die Thrombuslänge 8mm übersteigt. (Riedel, Zimmermann et al. 2011) Deswegen ist eine intensive Forschung nach neuen Therapiemöglichkeiten notwendig.

1.7.2. Intraarterielle Thrombolyse

In den neunziger Jahren wurden vereinzelte Behandlungen mit intraarterieller Fibrinolyse bei akuten Schlaganfällen berichtet. Bei dem Verfahren wird das thrombolytische Medikament über einen Mikrokatheter unmittelbar vor bzw. im Thrombus appliziert, wodurch im Vergleich zur iv. Applikation eine höhere lokale Wirkstoffkonzentration erreicht wird. Gleichzeitig kann die Gesamtdosis von rt-PA reduziert und dadurch potenziell das Blutungsrisiko außerhalb des therapierten Areals verringert werden.

Die Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism (**PROACT-Studie**) kam 1995 als die erste prospektive randomisierte Studie für intraarterielle Thrombolyse. Patienten bekamen nach akutem Schlaganfall innerhalb von 3 Stunden entweder rekombinante Pro-Urokinase oder Placebo intraarteriell über 120 Minuten, und eine unterschiedliche Heparindosis innerhalb von 4 Stunden. Hierbei zeigte sich ein positiver Einfluss der Rekanalisation von Pro-Urokinase und Heparindosis. (del Zoppo, Higashida et al. 1998)

Die nachfolgende **PROACT-II-Studie** von 1999 lieferte ein positives klinisches Ergebnis (40% gegenüber 25%) trotz einer erhöhten Häufigkeit von SICH (10,9% gegenüber 3,1%). (Furlan, Higashida et al. 1999) Dennoch wurde Pro-Urokinase nicht von der FDA in den USA zugelassen und deswegen vom Markt genommen.

Die Kombination der intravenösen und intraarteriellen rt-PA-Therapie wurde durch das Interventional Management of Stroke (**IMS-Studie**) untersucht. Patienten, die eine Kombination von intravenöser und intraarterieller rt-PA-Therapie bekamen, haben ein besseres Ergebnis in 3 Monaten als die Placebo-Gruppe mit reiner i.v. rt-PA-Therapie (Odds Ratio \geq 2). Aber das Ergebnis ist der rt-PA-Gruppe bezüglich der NINDS-

Schlaganfallstudie nicht überlegen. (Investigators 2004) In der IMS-II-Studie wurden die Patienten innerhalb von 3 Stunden mit iv. rt-PA und zusätzlich mit i.a. rt-PA über einen Mikrokatheter behandelt. Die Patienten hatten signifikant bessere Ergebnisse hinsichtlich des Barthel-Indexes und der Global Test Statistic als die Placebo-Gruppe in der NINDS Schlaganfallstudie (Odds Ratio \geq 2,7). (Investigators 2007)

Heute spielt die reine ia. Thrombolyse durch den zunehmenden Einsatz von mechanischen Rekanalisationsverfahren eine immer geringere Rolle.

1.7.3. Mechanische Thrombektomie

Die Rekanalisationsrate durch die intravenöse Thrombolyse liegt bei 30-50% und die Reokklusionsrate beträgt mehr als 10% bei Patienten mit primärer klinischer Verbesserung. (Grotta, Welch et al. 2001, Alexandrov and Grotta 2002, Riedel, Zimmermann et al. 2011) Riedel, Zimmermann et al. beschrieben den Zusammenhang zwischen Rekanalisationsrate und Thrombuslänge in ACM-Verschlüssen durch die i.v. Lyse. Ist der Thrombus kürzer als 4mm (mittels CT gemessen), führt dies in 63% der Fälle zu einer Rekanalisation und damit zu einem besseren klinischen Ergebnis. Ist er dagegen länger als 8mm, sinkt die Wahrscheinlichkeit einer Rekanalisation auf unter 1%. (Riedel, Zimmermann et al. 2011) Dieses Behandlungsergebnis ist vor allem für große Thromben nicht zufriedenstellend. Daher bleibt die Suche nach einer besseren therapeutischen Möglichkeit unverändert intensiv.

In den letzten Jahren wurde eine Vielzahl von Systemen zur endovaskulären Rekanalisation entwickelt, eingesetzt und z.T. bereits wieder durch neuere Systeme abgelöst.

1.7.3.1. Retriever alter Generation

Das erste Device für die mechanische Thrombektomie ist der Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia (**MERCI**)-**Retriever** (Stryker Neurovascular, Mountain View, California), eine korkenzieher-förmige Spirale aus Nitinol. Die MERCI-Studie ist eine prospektive, non-randomisierte Studie für Schlaganfallpatienten mit Kontraindikation für i.v.-Thrombolyse. Patienten bekamen innerhalb von 8 Stunden vom Symptom-Onset an eine mechanische Thrombektomie mittels MERCI-Retriever als Therapie. Hierbei konnte eine Rekanalisationsrate von 46% erreicht werden und die SICH-Rate beträgt 7,8%. Nach diesem Ergebnis wurde der MERCI-Retriever 2004 von der FDA in den USA für Patienten mit Kontraindikation für i.v.-Thrombolyse oder mit frustranem Versuch für i.v.-Thrombolyse zugelassen. (Smith, Sung et al. 2005) Die

nachfolgende **Multi-MERCI-Studie** ist eine ähnliche Studie. Hierbei wurden auch Patienten mit frustanem Versuch für i.v.-Thrombolyse eingeschlossen. Die Rekanalisationsrate beträgt 57,3% und die SICH-Rate liegt bei 9,8%. Ein gutes neurologisches Ergebnis (modified Rankin Scale \leq 2) nach 3 Monaten kommt bei 36% aller Patienten vor und die Mortalität beträgt dabei 34%. (Smith, Sung et al. 2008)

Der Penumbra-Separator setzt sich zusammen mit Penumbra-Reperfusionskatheter, Aspirationspumpe, Aspirationsschlauchsystem und Behältergefäß zu dem Penumbra-Reperfusionssystem. Die Senkung der Thrombuslast erfolgt hier durch die Thrombusfragmentierung mittels Separator und die zeitgleiche Aspiration mittels Katheter. Die prospektive **Penumbra-Pivot-Studie** in 2009 mit 125 Patienten belegte die Sicherheit des Penumbra-Rekanalisationssystems (Alameda, California, USA). Schlaganfallpatienten, welche sich innerhalb des 8-Stunden-Zeitfensters befanden, mit Kontraindikation für i.v.-Thrombolyse oder mit frustanem Versuch für i.v.-Thrombolyse, wurden eingeschlossen. Hierbei konnte eine Rekanalisationsrate von 81,6% erreicht werden und die SICH-Rate beträgt 11,2%. 25% aller Patienten hatten ein gutes neurologisches Outcome (modified Rankin Scale \leq 2) in 3 Monaten und die 3-Monats-Mortalität beträgt 33%. (Penumbra Pivotal Stroke Trial 2009)

1.7.3.2. Stent-Retriever

2008 wurde erstmals eine Thrombektomie unter Verwendung eines intrakraniellen Solitaire-Stents als Retriever durchgeführt (Perez, Miloslavski et al. 2012). Der Stent-Retriever umfasst selbstexpandierbare Stent-ähnliche Device, das als Retriever gestaltet ist und somit das verschlossene Gefäß vorübergehend gestentet werden kann. Das Thrombusmaterial kann dann zusammen mit dem Stent aus dem Gefäß gezogen werden. Die Einführung des Stent-Retriever führte zu einem neuen Aspekt in der interventionellen Behandlung von akuten ischämischen Schlaganfällen. Dazu wurden verschiedene Studien durchgeführt.

2 randomisierte Studien belegen die Vorteile von Stent-Retrievern gegenüber der älteren Generation. Die Solitaire With the Intention For Thrombectomy (**SWIFT-Studie**) verglich den Solitaire FR-Stent (Irvine, California, USA) mit MERCI-Retrievern. Die mit Solitaire-Stent behandelten Patienten hatten einen häufigeren Rekanalisationserfolg (61% gegenüber 21%; $P<0.001$), ein besseres neurologisches Outcome (modified Rankin Scale \leq 2) in 3 Monaten (58% gegenüber 33%; $P=0.02$) und eine Reduktion der 3-Monats-Mortalität (17% gegenüber 38%; $p=0,02$). Die Komplikationsrate blieb in beiden Gruppen gleich. (Saver, Jahan et al. 2012) Diese

Ergebnisse führten zu der Zulassung von Solitaire FR Stent-Retrievern in den USA durch die FDA bei Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall.

Der MERCI-Retriever wurde durch die **TREVO 2-Studie** (Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy REvascularisation of large Vessel Occlusions) mit dem TREVO Device (Stryker, Mountain View, CA, USA) verglichen. Hierbei zeigte sich ebenfalls ein Vorteil des Trevo-Systems im Rekanalisationserfolg (86% gegenüber 60%; $P < 0.0001$) und dem neurologischen Outcome in 3 Monaten (modified Rankin Scale ≤ 2) (40% gegenüber 22%; $P = 0,013$). Auch das Perforationsrisiko beim Trevo-System ist 10-fach geringer. (Nogueira, Lutsep et al. 2012)

Die Vorteile von dem Stent-Retriever gegenüber der alten Generation von Retrievern konnte belegt werden. Trotzdem bekam die mechanische Thrombektomie lange Zeit keine Zulassung, da das Ergebnis der mechanischen Thrombektomie der traditionellen i.v.-Thrombolyse nicht überlag.

2.6.1.1. Direkte Aspiration

Turk, Spiotta et al. beschrieben in 2014 die initiale Erfahrung mit der mechanischen Thrombektomie mittels Direct Aspiration First Pass Technique (ADPAT). Der Thrombus wird primär direkt durch die neueste Generation von dem großen intrakraniellen Katheter aspiriert ohne Anwendung eines Retrievers. Bei frustanem Versuch könnte gegebenenfalls ein Retriever eingesetzt werden. (Turk, Spiotta et al. 2014)

Die nachfolgende prospektive Studie umfasste 98 Patienten. Ein Rekanalisationsgrad von TICI 2b/3 wurde bei 78% der Fälle erreicht. Nach zusätzlicher Anwendung des Stent-Retriever wurde sogar ein Rekanalisationsgrad von TICI 2b/3 bei 95% der Patienten möglich. Die mittlere Zeit von der Leistenpunktion bis zur TICI 2b/3-Rekanalisation betrug 37 Minuten. Ein gutes klinisches Ergebnis ($mRS \leq 2$) wurde bei 40% der Patienten erreicht. Diese Technik zeigte sich als eine schnelle, sichere, einfache und effektive Methode in der akuten ischämischen Schlaganfallbehandlung. In Fällen, in denen die Aspiration allein keine komplette Revaskularisation erreichen kann, ist der Einsatz von Hilfsmethoden wie Stent-Retrievern schnell möglich. (Turk, Frei et al. 2014)

Die ADPAT-Technik wurde von Studien belegt als eine schnelle, effektive und sichere Methode für akute ischämische Schlaganfälle. Eine Revaskularisierung kann primär in mehr als 50% der Patienten erreicht werden. Mit zusätzlichem Stent-Retriever-Einsatz

ist eine Revaskularisierung von 90% möglich. (Turk, Frei et al. 2014, Kowoll, Weber et al. 2015, Vargas, Spiotta et al. 2016)

2.6.2. Vergleich mechanische Thrombektomie und iv. Thrombolyse

2.6.2.1. Frühere klinische Studien

Parallel zu unserer Behandlung wurden 3 Studien in 2013 publiziert. Darin wurden die mechanische Thrombektomie und die traditionelle i.v.-Thrombolyse-Therapie hinsichtlich eines akuten ischämischen Schlaganfalles verglichen. Nachfolgend werden diese Studien kurz vorgestellt. Die Ergebnisse werden in einem späteren Abschnitt genauer diskutiert.

Eine Kombination der endovaskulären Therapie mit der i.v.-Thrombolyse-Therapie wurde zum ersten Mal in der **IMS III-Studie** mit der reinen i.v.-Thrombolyse mit rt-PA verglichen. 656 Patienten bekamen nach einem Schlaganfall innerhalb von 3 Stunden eine i.v.-Thrombolyse mit rt-PA und zwei Drittel der Patienten (434) bekamen zusätzlich noch eine mechanische Thrombektomie als Therapie. Diese Studie wurde vorzeitig unterbrochen, da bei beiden Gruppen ähnliche Sicherheitsergebnisse und nicht-signifikante 3-Monats-Ergebnisse auftraten. Es ergaben sich keine Unterschiede im 3-Monats-neurologischen Outcome ($mRS \leq 2$) (40,8% in der endovaskulären Gruppe und 38,7% in der intravenösen Gruppe) und der 3-Monats-Mortalität (19,1% in der endovaskulären Gruppe und 21,6% in der intravenösen Gruppe; $p=0,52$). Die Prozentzahl von SICH war in der endovaskulären Gruppe sogar höher (6.2% gegenüber 5.9%; $p=0.83$). Das klinische Ergebnis bei einem schweren Schlaganfall ($NIHSS \geq 20$) wurde auch verglichen. Hierbei zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied (23,8 % in der endovaskulären Gruppe und 16,8% in der intravenösen Gruppe). Eine Überlegenheit der endovaskulären Therapie zur alleinigen i.v.-Thrombolyse-Therapie bei schweren Schlaganfällen ($NIHSS \geq 20$), was Broderick, Palesch et al. im Vorfeld angenommen hatten, konnte nicht bestätigt werden. (Broderick, Palesch et al. 2013) Das Ergebnis der endovaskulären Behandlung im ICA- und M1-Verschluss wurde detailliert analysiert. Trotz einer TICI 2a-3 Reperfusionrate von 76% betrug das 3-Monats-neurologische Outcome ($mRS \leq 2$) 28.5%. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen unterschiedlichen Retrievern im 3-Monats-neurologischen Outcome ($mRS \leq 2$), in der 3-Monats-Mortalität und in den asymptomatischen ICH. Zu beachten ist, dass hier hauptsächlich das Penumbra-System (33) und Merci-Retriever (56) eingesetzt wurden und nur 3 Patienten mit Stent-Retrievern behandelt wurden. Eine positive Korrelation zwischen einem

höheren Grad der Reperfusion und einem besseren 3-Monats-neurologischen Outcome konnte beobachtet werden. (Tomsick, Yeatts et al. 2015)

Die **SYNTHESIS Expansion-Studie** randomisiert 362 Patienten in 2 Gruppen. Die Patienten wurden entweder durch i.v.-Thrombolyse mit rt-PA oder durch endovaskuläre Therapie (ia. Thrombolyse durch rt-PA, mechanische Thrombektomie, oder die Kombination von beiden) behandelt. Von 162 Rekanalisationen wurden lediglich 26 mit Stent-Retriefern durchgeführt. Auch diese Studie konnte keinen Vorteil der endovaskulären Methode zeigen. Ein sehr gutes klinisches Ergebnis (mRS≤1) wurde bei 34,8% der Patienten mit der i.v.-Thrombolyse und bei 30,4% der endovaskulär behandelten Patienten erreicht. Der Gefäßverschluss wurde vor der Randomisierung nicht untersucht, sodass die Autoren hier einen möglichen Vorteil der endovaskulären Therapie bei Patienten nach entsprechender Selektion mittels CT- oder MR-Angiografie nicht ausschließen konnten. (Ciccone, Valvassori et al. 2013)

In der **MR RESCUE-Studie** (MR RESCUE = Mechanical Retrieval and Recanalization of Stroke Clots Using Embolectomy) wurden insgesamt 127 Patienten eingeschlossen und randomisiert, entweder mittels Standardtherapie (i.v.-Thrombolyse mittels rt-PA) oder endovaskulär behandelt. Ein Vorteil der endovaskulären Behandlung konnte nicht aufgezeigt werden. Der Median von 3-monatigen mRS lag in beiden Gruppen bei 3,9 (p=0,99). Die Patienten wurden anhand des „penumbralen Perfusionstypus“, welche mittels multimodaler MRT gemessen wurde, in Gruppen unterteilt. Es konnte aber keine Korrelation zwischen einem „penumbralen Perfusionstypus“ und einem klinischen Erfolg oder Misserfolg identifiziert werden. In dieser Studie wurden nur das Penumbrasystem und Merci-Retriever aber keine Stent-Retriefern eingesetzt. (Kidwell, Jahan et al. 2013)

Zusammenfassend führte die endovaskuläre Therapie in diesen Studien bei weniger als 40% der Patienten zu einem guten klinischen Ergebnis. Allerdings wurden in diesen Studien so gut wie keine Stent-Retriefern eingesetzt.

2.6.2.2. Aktuelle klinische Studien

In der aktuellen Studie wurden über 90% der Patienten mit Stent-Retriefern (in den meisten Fällen mit dem Solitaire-Device) behandelt und über 85% der Patienten erhielten rt-PA als Basistherapie. Ebenfalls werden diese Studien hier nur kurz vorgestellt. Die Ergebnisse dazu werden im Diskussionsteil genauer präsentiert.

Die erste und größte der neuen Studien war die **MR CLEAN-Studie** (Multicenter Randomized Clinical trial of Endovascular Treatment in the Netherlands) in 2015. 500

Patienten mit Gefäßverschluss im vorderen Stromgebiet wurden in die Studie einbezogen. 89% der Patienten (445) erhielten eine i.v.-Thrombolyse mit rt-PA, im Mittel nach 85 Minuten, und 233 Patienten davon bekamen eine mechanische Thrombektomie. Stent-Retriever wurden bei 82% der Patienten eingesetzt (190), bei denen die Leistenpunktion innerhalb der ersten 6 Stunden ab Symptom-Onset erfolgte. Die mittlere Zeit bis zur Leistenpunktion lag bei 260 Minuten. Die Interventionsgruppe hatte ein besseres klinisches Ergebnis nach 3 Monaten im Vergleich zur Kontrollgruppe. Ebenfalls waren die sekundären Studienendpunkte (NIHSS bei 24 Stunden, 7 Tage und Rekanalisation bei 24 Stunden) statistisch signifikant zugunsten der Interventionsgruppe verschoben. Ein gutes klinisches Ergebnis ($mRS \leq 2$ nach 3 Monaten) hatten 33% der Patienten in der Interventionsgruppe und 19% in der rt-PA-Gruppe. Diese Werte sind im Vergleich zu den folgenden Studien etwas niedriger, was vermutlich durch den späten Behandlungsbeginn und die verhältnismäßig niedrige Rekanalisationsrate (TICI 2b/3 in 59%) erklärt werden kann. Die Mortalität war nahezu identisch in beiden Gruppen (21% in der interventionellen bzw. 20% in der Kontrollgruppe). Auch gab es keinen Unterschied bei den SICH (7,7% vs. 6,4%). (Berkhemer, Fransen et al. 2015)

Die von Kanada organisierte **ESCAPE-Studie** (Endovascular treatment for Small Core and Anterior circulation Proximal occlusion with Emphasis on minimizing CT to recanalization times) wurde 2015 nach Randomisierung von 316 Patienten wegen "überwältigender Effektivität" gestoppt. Patienten mit proximalem Gefäßverschluss im vorderen Stromgebiet (Carotis-T, M1 oder M2) wurden innerhalb von 12 Stunden eingeschlossen. 72% der Patienten (238) erhielten rt-PA, im Mittel 100 Minuten nach Symptombeginn (120 in der Interventionsgruppe, 118 in der Kontrollgruppe). Die Rekanalisationsrate mit einem TICI von 2b/3 betrug 72%. Ein gutes klinisches Ergebnis (mRS 0–2) erreichten 53% in der Interventionsgruppe und 29% in der Kontrollgruppe. Es kam auch zu einer signifikanten Reduktion der Mortalität in der Interventionsgruppe (10,4% vs. 19%). Die Raten der SICH waren nahezu identisch (2,7% bzw. 3,6%). In der Interventionsgruppe erhielten etwa 75% der Patienten eine i.v.-Thrombolyse-Therapie und Stent-Retriever wurden bei 86,1% verwendet. Zu beachten ist, dass eine Allgemeinanästhesie nur bei 15 Patienten (9,1%) eingesetzt wurde. Alle Untergruppen von Patienten hatten einen ähnlichen Nutzen, einschließlich der älteren Menschen, Patienten mit schweren Symptomen und Patienten außerhalb des 6-Stunden-Zeitfensters. In dieser Studie wurden einschließlich große Zentren für

die endovaskuläre Behandlung eingeschlossen, weshalb die Logistik gegenüber den normalen Versorgungszentren deutlich besser war. Der Median von Symptombeginn bis zur ersten Reperfusion lag in der Interventionsgruppe bei 241 Minuten. (Goyal, Demchuk et al. 2015)

Die multinationale **SWIFT-PRIME-Studie** (Solitaire With the Intention For Thrombectomy as PRIMary treatment for acute ischemic stroke) wurde ebenfalls 2015 nach einer Zwischenanalyse von 196 Patienten wegen klarem Vorteil der Interventionsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe abgebrochen. Alle Patienten bekamen innerhalb des 4,5-Stunden-Zeitfensters eine i.v.-Thrombolyse und wiesen einen Verschluss des Carotis-T oder des M1 in der CT-Angiographie auf. Gleichzeitig sollten die Infarktareale kleiner als 1/3 des MCA-Territoriums sein. Innerhalb von 6 Stunden von Symptombeginn wurden in der Interventionsgruppe (98 Patienten) Solitaire-Stent-Retriever eingesetzt. Der Median von Symptombeginn bis zur ersten Reperfusion lag bei 252 Minuten. Die Rekanalisationsrate betrug 88%, welche ebenfalls die höchste in allen Studien war. Es gab eine deutliche Überlegenheit in dem 3-monatigen neurologischen Outcome (mRS 0–2) zugunsten der Interventionsgruppe (60% vs. 35%, $P < 0.001$). Die Raten der 3-monatigen Mortalität (9% vs. 12%, $P = 0.50$) und der symptomatischen intrazerebralen Blutungen (0% vs. 3%, $P = 0.12$) waren vergleichbar niedrig in beiden Gruppen. Die Untergruppen von Patienten zeigten ähnlichen Nutzen, einschließlich der älteren Menschen und Patienten mit schweren Symptomen. (Saver, Goyal et al. 2015)

Die australische **EXTEND-IA-Studie** (Extending the time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits with Intra-Arterial therapy) wurde ursprünglich für 100 Patienten geplant. Auch sie wurde vorzeitig nach Einschluss von 70 Patienten aufgrund der klaren Überlegenheit der endovaskulären Therapie beendet. Patienten bekamen eine CT-Angiographie mit Perfusion. Hierbei wurde das Volumen des Penumbraigewebes gemessen. Eingeschlossen wurden nur Patienten mit einem Carotis-T- oder einem proximalen M1-Verschluss und gleichzeitig mit einem Penumbraigewebevolumen von weniger als 70 ml. Die Patienten wurden systemisch, zusätzlich 50% der Patienten mit dem Solitaire-FR-Stent-Retriever behandelt. Die Zeit zur ersten Passage des Stent-Retrievers musste unter 6 Stunden liegen. Als primärer Endpunkt wurde die Rekanalisation und die frühere neurologische Verbesserung (an Tag 3 NIHSS ≤ 1 oder Besserung des NIHSS ≥ 8 gegenüber dem Ausgangsbefund) angesehen. 80% der Patienten der Interventionsgruppe und 37% der rt-PA-Gruppe

erreichten diesen Endpunkt ($p=0.002$). Den „klassischen“ Endpunkt (mRS 0–2 nach 3 Monaten) erreichten 71% der Patienten im Thrombektomie-arm und 40% in der Kontrollgruppe ($P=0.01$). Die Raten der 3-monatigen Mortalität (9% vs. 20%, $P=0.18$) und der symptomatischen intrazerebralen Blutungen (0% vs. 6%, $P=0.49$) waren vergleichbar niedrig in beiden Gruppen. Der Median von Symptombeginn bis zur Leistenpunktion lag in der Interventionsgruppe bei 210 Minuten. Die Allgemein-anästhesie wurde nur bei 12 Patienten (36%) eingesetzt. Somit präsentierte diese Studie die „besten“ Ergebnisse, was vermutlich an der strengen Patientenselektion lag. Zu beachten ist, dass nur 1% der gescreenten Patienten eingeschlossen wurde. (Campbell, Mitchell et al. 2015)

Die katalanische **REVASCAT-Studie** schloss 206 Patienten innerhalb von 8 Stunden von Symptombeginn ein. Die Patienten wurden entweder nur systemisch lysiert oder zusätzlich mit dem Solitaire-Stent-Retriever behandelt. Eingeschlossen wurden Patienten mit Verschlüssen in dem vorderen Stromgebiet unter Ausschluss eines großen Infarktareals in der Bildgebung. Auch diese Studie wurde vorzeitig beendet. 66% der Patienten in der Interventionsgruppe wurden erfolgreich rekanalisiert (TICI 2b/3). Das gute neurologische Outcome (mRS 0–2 nach 3 Monaten) erreichten 43,7% der Patienten im Thrombektomiearm und 28,2% in der Kontrollgruppe (OR 2,1; 95%CI 1,1–4,0). Die Raten der 3-monatigen Mortalität (18.4% vs. 15.5%, $P=0.60$) und der symptomatischen intrazerebralen Blutungen (1.9% in beiden Gruppe, $P=1.00$) waren vergleichbar niedrig. Der Median von Symptombeginn bis zu Rekanalisation lag in der Interventionsgruppe bei 355 Minuten. Die geeigneten Patienten wurden nur sehr selten außerhalb der Studie behandelt. Auch die Patienten, die ein positives Ergebnis unter i.v.-Thrombolyse hatten, wurde möglicherweise ausgeschlossen, indem nur Patienten, die 30 Minuten nach rt-PA-Applikation immer noch Verschlüsse aufwiesen, eingeschlossen wurden. So zeigte sich in dieser Studie eine relativ niedrige Rekanalisationsrate im Vergleich zu den anderen Studien. (Jovin, Chamorro et al. 2015)

1.7.5. Aktuelle Leitlinie und Therapieempfehlung

Zusammengefasst gibt es gute Ergebnisse für die mechanische Thrombektomie mittels Stent-Retriever innerhalb von 6 Stunden von Symptombeginn. Die mechanische Thrombektomie wurde 2016 von der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) zur Behandlung des akuten Schlaganfalls mit relevantem neurologischen Defizit und großem arteriellen Gefäßverschluss im vorderen Kreislauf

bis zu 6 Stunden (Zeitpunkt der Leistenpunktion) nach dem Symptombeginn empfohlen. Später als 6 Stunden kann die mechanische Thrombektomie noch bei selektierten Patienten eingesetzt werden. Hierbei sollte eine erweiterte Bildgebung (z.B. Mismatch Bildgebung, Kollateraldarstellung) erfolgen und die Therapie individuell danach entschieden werden. Patienten mit akutem Basilarisverschluss sollten mit mechanischer Thrombektomie behandelt werden. Eine Obergrenze des Zeitfensters für einen Basilarisverschluss liegt nicht vor, aber vermutlich ist es länger als bei Verschlüssen in der vorderen Zirkulation. Für die mechanische Thrombektomie sollten Stent-Retriever verwendet werden.

Die intravenöse Thrombolyse mittels rt-PA sollte weiterhin, wenn keine Kontraindikation vorliegt, innerhalb des 4,5-Stunden-Zeitfensters eingesetzt werden. Wenn eine intravenöse Thrombolyse mittels rt-PA kontraindiziert ist, wird die mechanische Thrombektomie als Erstlinien-Therapie bei Patienten mit Verschluss einer proximalen hirnversorgenden Arterie empfohlen. (Ringleb, Hamann et al. 2015)

2. Fragestellung und Zielsetzung

In einer monozentrischen klinischen Studie mit retrospektiver Analyse wurden Patienten mit akutem Schlaganfall am Universitätsklinikum Jena, Sektion Neuroradiologie, interventionell versorgt. Alle Patienten sind mittels mechanischer Thrombektomie behandelt worden. In der vorliegenden Dissertation werden die Ergebnisse der durchgeführten Intervention im Zeitraum von März 2010 bis März 2015 zusammengetragen und unter Einbeziehung aktueller Studien diskutiert.

Schwerpunkte der Arbeit werden wie folgt definiert:

1. Erfassung der Interventionsergebnisse, Thrombusfaktoren und relevante Zeitpunkte, Zusammenfassung patientenbezogener Faktoren und technischer Mittel (Prädiktor) auf Interventionsergebnisse
2. Erfassung der relevanten Komplikationen und deren möglicher Zusammenhang mit den Interventionsergebnissen
3. Ermittlung der klinischen Ergebnisse in 3 Monaten, und Zusammenfassung des möglichen Einflusses der patientenbezogenen Faktoren und Interventionsergebnisse auf die 3-monatigen klinischen Ergebnisse
4. Darstellung vom Vergleich der Interventions-, Sicherheits- und klinischen Ergebnisse der Patientensubgruppen, Einteilung anhand des Zeitfensters

3. Material & Methode

3.1. Patienten

Von März 2010 bis März 2015 werden Schlaganfallpatienten am Universitätsklinikum Jena (UKJ), Abteilung Neuroradiologie, durch mechanische Thrombektomie behandelt. Diese Dissertation umfasst 130 Patienten, die an einer TIA oder einem Schlaganfall litten und eine mechanische Thrombektomie als Therapie bekamen. Die TIA-/Schlaganfall-Patienten, die keine mechanische Thrombektomie bekamen, werden ausgeschlossen. Die vorliegenden Daten entstammen Arztbefunden und -briefen, die im SAP-System gespeichert sind, sowie klinischen Daten aus dem Neuro-ITS (Stroke Unit) -COPRA-System und telefonischen Befragungen.

Unter den 130 Patienten sind 49 Frauen und 81 Männer, sodass 38% der Patienten weiblich und 62% der Patienten männlich sind. Genaue Angaben zum Patientenalter werden in der Tabelle 2 dargestellt sowie im Boxplot in Abbildung 3.

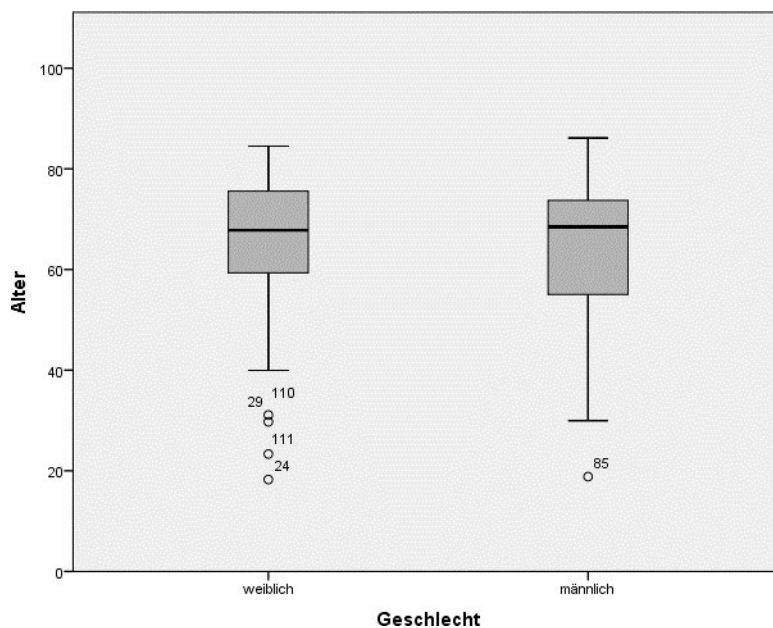


Abbildung 3: Boxplot für Patientenalter

Tabelle 2: Diskriptive Statistik über Patientenalter

	weiblich	männlich	Alle Patienten
Anzahl	49	81	130
Mittelwert	64,3	64,9	64,7
Median	67,8	68,5	68
Bereich	66	67	68
Minimum	18	19	18
Maximum	85	86	86
Standardabweichung	15,8	13,1	14,2

Wie aus dem Diagramm und der Tabelle 2 ersichtlich ist, liegt der Mittelwert des Alters aller Patienten bei 64,7 Jahren, der Median beträgt 68 Jahre. 50% aller Patienten liegen zwischen 57 und 75 Jahren. Das Medianalter der Frauen und der Männer liegt bei 68 Jahren. Mit unterschiedlichen Standardabweichungen sind 50% der weiblichen Patienten zwischen 59 und 76 Jahre alt, 50% der männlichen Patienten sind zwischen 55 und 74 Jahre alt. Der älteste männliche Patient ist 86 Jahre alt, und die älteste weibliche Patientin ist 85 Jahre alt.

3.2. Präinterventionelle Diagnostik & Maßnahme

3.2.1. Anamnese & klinische Diagnostik

Die Patienten werden entweder durch den Notarzt zur Abklärung von Symptomen bei Verdacht auf Schlaganfall direkt zu unserem Krankenhaus gebracht oder von peripheren Krankenhäusern bei manifester Diagnose auf Schlaganfall eingeliefert.

Im Rahmen der Aufnahmeuntersuchung wurde eine möglichst ausführliche Anamnese sowie eine klinische Untersuchung durchgeführt. Die Anamnese betrachtete neben aktuellen Beschwerden, Vorerkrankungen und Allergien auch die aktuellen Medikamente sowie Rauch- und Alkoholgewohnheiten. Bei den Patienten, die intubiert in der ZNA angekommen waren, wurde die Anamnese im Nachhinein ergänzt.

So konnten aus allen anamnestischen Angaben die für den Schlaganfall relevanten Risikofaktoren bzw. Begleiterkrankungen zusammengefasst werden. Die Geschlechtsverteilung über die Risikofaktoren wird in der Abbildung 4 dargestellt.

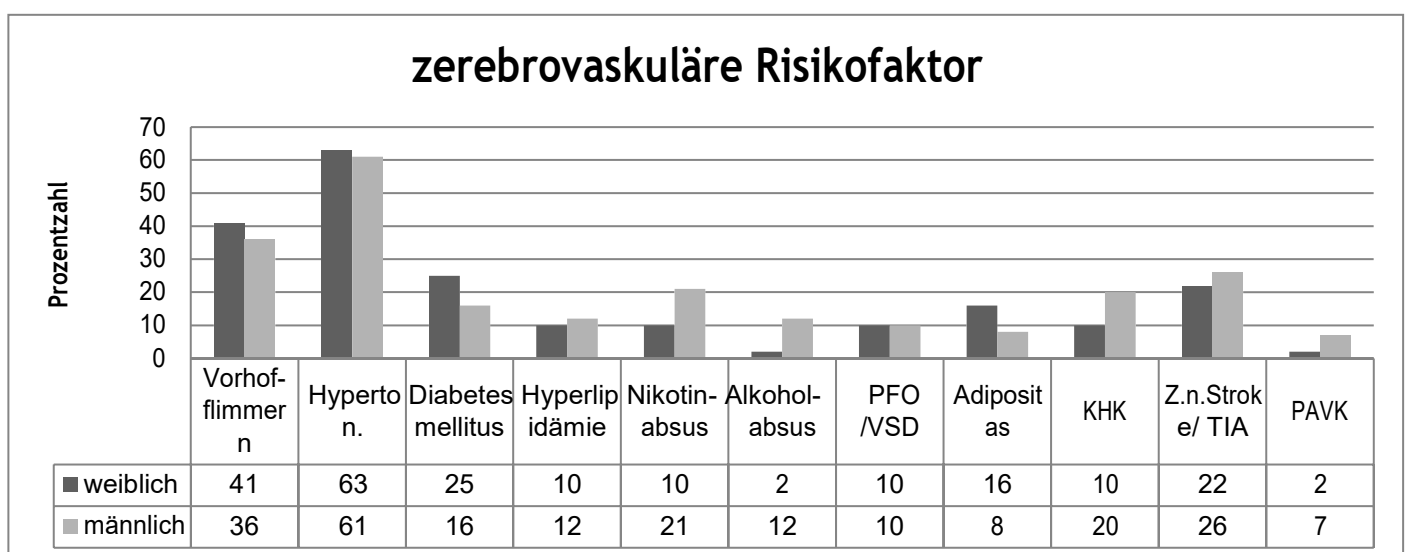


Abbildung 4: Geschlechtsverteilung über die zerebrovaskulären Risikofaktoren

Die Informationen über Adipositas werden aus den Angaben von Größe und Gewicht anhand des BMI errechnet. Der BMI berechnet sich nach der Formel: $BMI = \text{Körpergewicht [kg]} / (\text{Körpergröße [m]})^2$. Bei einem BMI größer als 30,0 wird dieser als Adipositas eingestuft. Bei 20 Patienten hat die Angabe zur Größe gefehlt. Darunter sind 10 Frauen, und 10 Männer, sodass Adipositas als einer der Hauptrisikofaktoren nicht konsequent beurteilt werden kann.

Der genaue Zeitpunkt des Symptomeintrittes wurde sorgfältig dokumentiert. Hierbei konnten die Patienten in zwei Gruppen unterteilt werden, nämlich in Schlaganfallpatienten mit einem klaren Zeitfenster und in Schlaganfallpatienten mit einem unklaren Zeitfenster, bei denen ein genauer Zeitpunkt vom Symptomeintritt anamnestisch und fremd-anamnestisch unbekannt war (Tabelle 3). Dabei konnte der Symptomanfang bei 42 Patienten, also bei 32%, nicht erinnert werden. Patienten mit einem klaren Zeitfenster konnten anhand des kritischen Zeitpunktes in zwei Gruppen unterteilt werden. Patienten innerhalb eines 4,5-Stunde-Zeitfensters hatten die Möglichkeit, eine intravenöse Thrombolyse-Therapie zu erhalten, wenn keine Kontraindikation vorbesteht. (Familienmedizin) In der Tabelle 4 wird die Anzahl und Prozentzahl der jeweiligen Gruppe dargestellt.

Tabelle 3: Kreuztabelle Geschlechtsverteilung gegenüber Zeitfenster

		Unklares Zeitfenster	Klares Zeitfenster	Gesamt
weiblich	Anzahl	16	33	49
	% in Geschlecht	32,7%	67,3%	100,0%
männlich	Anzahl	26	55	81
	% in Geschlecht	32,1%	67,9%	100,0%
Gesamt	Anzahl	42	88	130
	% in Geschlecht	32,3%	67,7%	100,0%

Tabelle 4: ZNA-Aufnahmezeitpunkt

Zeitpunkt	Häufigkeit	Prozent
<4,5 Stunden	72	55,4%
>4,5 Stunden	16	12,3%
unklar	42	32,3%

Neben der Anamnese ist eine klinische Untersuchung von großer Bedeutung. Neben der Überprüfung der vitalen Parameter, werden die hirnfarktspezifischen Symptome geprüft, wie Parese, Sensibilitätsausfall, Sehstörung und Sprachstörung, sowie unspezifische Symptome, wie Vigilanzminderung, Schwindel, Gangunsicherheit, Übelkeit / Erbrechen und Kopfschmerzen.

Die Verteilung nach Geschlecht von dem ersten Hirninfarktsymptom wird in Abbildung 5 präsentiert. Dabei wurde der Hirninfarkt bei mehr als zwei Drittel der Patienten durch motorische Ausfälle bemerkt. Andererseits bemerkten relativ wenige Patienten den Hirninfarkt als einen Sensibilitätsausfall. Hierbei handelt es sich um die zuerst aufgetretenen Symptome, da die Symptome bei 8 Patienten im Zeitpunkt der ZNA-Aufnahme vollständig zurückgebildet waren. Wie Tabelle 5 zeigt, sind 6,2% der Fälle TIA-Patienten.

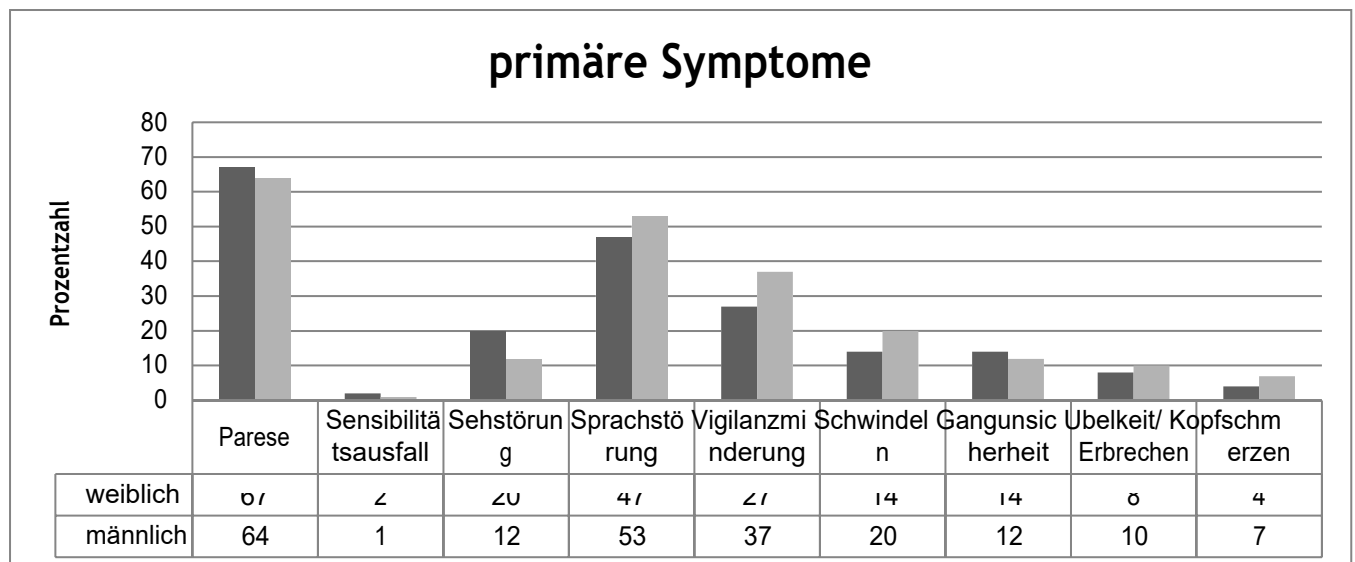


Abbildung 5: Geschlechtsverteilung über die primären Symptome

Tabelle 5: Häufigkeit des Schlaganfalls und der TIA

	Häufigkeit	Prozent
TIA	8	6,2%
Schlaganfall	122	93,8%

Die National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) ist eine Skala zur Beurteilung der neurologischen Defizite zur Früherkennung und auch als Verlaufsparemeter von Hirninfarkten. (Adams, Davis et al. 1999) NIHSS ist die zurzeit meist verwendete Skala, sowohl im klinischen Alltag als auch in Studien, da sie ausreichend valide ist. Hierbei werden 11 neurologische Funktionen geprüft, wie zum Beispiel Vigilanz, Orientierung,

Blickfolge, Parese und Ataxie. Eine Tabelle zur NIHSS-Erhebung befindet sich im Anhang unter 8.1.. Bei der NIHSS können maximal 42 Punkte erreicht werden. Je höher die Punktzahl desto ausgeprägter sind neurologische Defizite. In dieser Dissertation wird der neurologische Zustand der Patienten anhand der NIHSS bewertet. Die Werte wurden konsequent von erfahrenen Neurologen anhand neurologischer Untersuchungen zum Zeitpunkt der ZNA-Aufnahme und im Verlauf des stationären Aufenthalts erhoben.

In unserem Patientenkollektiv liegen der Mittelwert als auch der Median von NIHSS bei 13 Punkten. Die NIHSS variierte von einem Minimum von 0 Punkten bis zu einem Maximum von 35 Punkten. Die Standardabweichung der NIHSS liegt bei 8. Das mittlere 68,3% der Patienten-NIHSS liegt zwischen 5 und 22 Punkten.

Genaue Angaben zu dieser deskriptiven Statistik werden in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6: Deskriptive Statistik über NIHSS

	Alle Patienten	weiblich	männlich
Anzahl	128	49	79
Mittelwert	13,29	13,69	13,04
Median	13,00	12,00	13,00
Bereich	35	35	30
Minimum	0	0	0
Maximum	35	35	30
Standardabweichung	8,06	8,24	7,98

Gleichzeitig wird die Alltagsfunktion nach einem Schlaganfall, falls eine vorhanden war, anhand der Modified Ranking Scale (mRS) dokumentiert. (Quinn, Dawson et al. 2007) Dies ist eine sehr einfache Skala. Sie wird als das am meisten verwendete Scoresystem zur Beurteilung der Alltagsfunktion in Schlaganfallstudien benutzt. Die Skala erfasst überwiegend motorische Behinderungen. Der mRS erstreckt sich von 0, volle Gesundheit, bis maximal 6, Tod durch Schlaganfall. Die mRS-Einteilung befindet sich in Tabelle 7.

Tabelle 7: Einteilung der Modifizierte Rankin-Skala

0	Keine Symptome
1	Keine relevante Beeinträchtigung. Kann trotz gewisser Symptome Alltagsaktivitäten verrichten.
2	Leichte Beeinträchtigung. Kann sich ohne Hilfe versorgen, ist aber im Alltag eingeschränkt.

3	Mittelschwere Beeinträchtigung. Benötigt Hilfe im Alltag, kann aber ohne Hilfe gehen.
4	Höhergradige Beeinträchtigung. Benötigt Hilfe bei der Körperpflege, kann nicht ohne Hilfe gehen.
5	Schwere Behinderung. Bettlägerig, inkontinent, benötigt ständige pflegerische Hilfe.
6	Tod

Ab März 2013 wurde angefangen, die mRS zu erheben. Das heißt, nur bei den letzten 75 Patienten wurde die mRS erhoben. Dieser Score wurde entweder aus dem Entlassungsbrief der Rehaklinik oder aus einer telefonischen Befragung erhoben. Darunter wurde bei 5 Patienten kein mRS erfasst, auch war eine telefonische Befragung hier nicht möglich. Zusammengefasst sind 70 Angaben konsequent dokumentiert.

61 Patienten (87,1%) hatten einem mRS von 0. 4 Patienten haben schon einen Schlaganfall hinter sich, aber hatten keine relevante Beeinträchtigung (mRS 1). 2 weitere Patienten haben ebenfalls einem Schlaganfall in ihrer Vorgeschichte, konnten sich ohne Hilfe im Alltag versorgen, waren aber eingeschränkt. Die restlichen 4 Patienten zeigen eine hochgradige Beeinträchtigung und benötigen Hilfe bei der Körperpflege, waren aber noch selbstständig gehfähig.

3.2.2. Apparative Untersuchung

Nach der klinischen Untersuchung erfolgt eine apparative Untersuchung. Hierbei bestanden mehrere Möglichkeiten zum Diagnostizieren von Schlaganfällen und zur Identifizierung der Thrombuslokalisation mittels CT-Angiographie sowie MR-Angiographie.

Die Auswahl der Bildgebungsverfahren wurde anhand des Standard Operating Procedure des Universitätsklinikums Jena zur Bildgebung beim V.a. akuten ischämischen Schlaganfall getroffen. Eine Übersicht zur klinikinternen SOP befindet sich im Anhang. Im Grunde genommen wurden innerhalb des 4,5-Stunden-Zeitfensters initial CCT + CT-Angiographie + CT-Perfusion angestrebt, außerhalb dieses Zeitfensters erfolgte primär eine cMRT.

3.2.2.1. CT + CT-Angiographie + CT-Perfusion

Die CT ist die weltweit am weitesten verfügbare Methode zur bildgebenden Diagnostik beim Schlaganfall. Eine CT-Untersuchung am UKJ wird mit dem 64-Zeiler LightSpeed

VCT-Gerät von GE Healthcare durchgeführt. Die erzeugten Bilder werden von erfahrenen Neuroradiologen ausgewertet.

Als erstes erfolgt eine native Computertomographie (CT). Eine **Nativ-CT** dient in erster Linie einer Differenzierung zwischen zerebraler Ischämie und intrakranieller Blutung. Damit ermöglicht sie die leitliniengerechte Indikationsstellung zur intravenösen Thrombolyse.

Zweitens werden frühe Ischämie-Zeichen ("early ischemic signs") auffällig. Hierzu zählen das hyperdense Mediazeichen ("dens media sign"), eine Abblassung ("Attenuation") der Rinde mit Angleichung der Dichte von Cortex und Marklager sowie eine Anschwellung der Sulci ("sulcal effacement").

Bei dem hyperdensen Mediazeichen stellt sich die betroffene Arteria cerebri media dichter dar als ihre Gegenseite durch den im Gefäß enthaltenen Thrombus. Diese hyperdense Darstellung beruht auf einem erhöhten Dichtewert des hämoglobinreichen Thrombus im Vergleich zum fließenden Blut oder dem Weichteilgewebe. Dies ist hoch spezifisch für einen Gefäßverschluss, jedoch liegt die Sensitivität bei ca. 30% --sehr niedrig. Es kann auch ein falsch positives hyperdenses Mediazeichen bei hohem Hämatokrit und Gefäßwandverkalkung vorkommen.

Die Abblassung ("Attenuation") beruht auf einem durch die Hypoxie bedingten zytotoxischen Ödem, infolge der Ischämie innerhalb der ersten 1 bis 4 Stunden. Hierbei stellt sich der irreversible Gewebsuntergang dar. Infolge der eingeschränkten Erkennbarkeit in den ersten Stunden, welche von verschiedenen Faktoren wie der Geräteeinstellung oder dem Trainingsstand des Arztes abhängt, liegt die Sensitivität bei 20 (±87%) bei einem Mittelwert von 66%.

Im Gegensatz zur Abblassung bleibt bei der Anschwellung der Sulci ("sulcal effacement") die Rindenmarkgrenze erhalten. Dieses Zeichen präsentiert am ehesten eine reaktive Hyperämie durch leptomeningeale Kollateralen, sodass dieser Gewebeanteil am ehesten zur Penumbra zugeordnet werden kann. (Thomalla, Audebert et al. 2009)

Anschließend erfolgt eine Kontrastmittelapplikation für die **CT-Angiographie (CTA)**. Mittels nicht-ionischem, jodhaltigem Kontrastmittel wie Ultravist lassen sich die hirnersorgenden Gefäße hyperdens von ihrem Umgebungsgewebe abgrenzen, sodass eine Darstellung der intrakraniellen Arterien bis hin zum gesamten extra- und intrakraniellen Verlauf der hirnersorgenden Arterien möglich ist. Mit Hilfe koronarer oder sagittaler Rekonstruktion sowie einer 3-D-Rekonstruktion können

Gefäßverschlüsse und hochgradige Stenosen im extrakraniellen und im proximalen Abschnitt der intrakraniellen Arterien zuverlässig erfasst werden. Verschlüsse peripherer als proximale M2 sind kaum zu erkennen. Nachstehende Abbildung 6 zeigt eine native CT, CT-Angiographie und CT-Perfusion von einem Patienten mit Mediainfarkt.

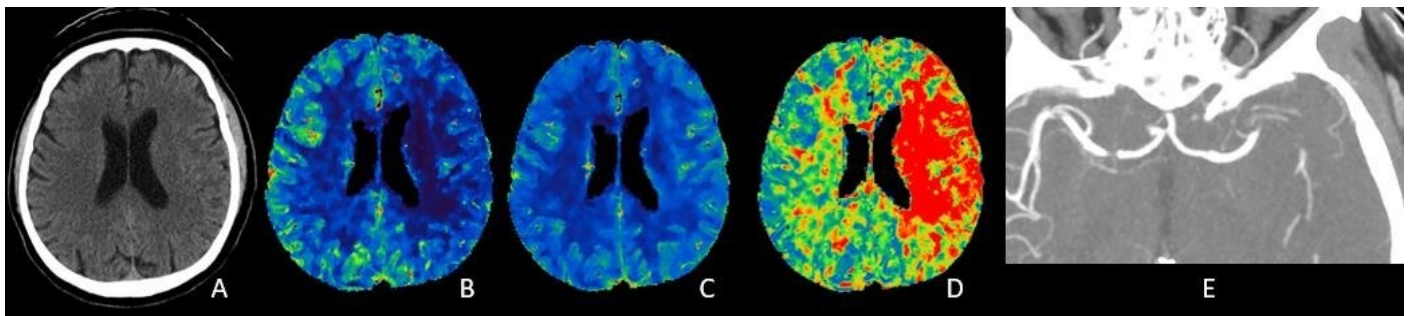


Abbildung 6: Multimodale CT-Bildgebung bei Patient mit MCA-Verschluss

60-jähriger Patient mit einer Hemiplegie rechts. Native CT (A) unauffällig. Deutliche Perfusionsstörung im gesamten linken Medialstromgebiet im CBF(B)- und MTT(D)-Bild mit Mismatch im Vergleich zum CBV-Bild(C); die CTA (E) zeigt einen Gefäßabbruch des M1-Segments nach Abgang eines frühen temporalen Astes.

Die **CT-Perfusion (CTP)** basiert auf der Gewebepfusion nach Kontrastmittelbolusgabe. Nach der intravenösen Kontrastmittelgabe steigt die Röntgendichte des Gehirngewebes an. Aus dem zeitlichen Verlauf der Dichtewerte im Gehirngewebe kann die Gewebepfusion berechnet werden, die sich über verschiedene Parameter präsentiert: cerebral blood flow (CBF), cerebral blood volume (CBV), mean transit time (MTT), time to peak (TTP). Diese Parameter stellen sich als Analogien zum Perfusions-Diffusions-Mismatch dar und erlauben eine Identifikation des Infarktkerns und der Penumbra mit einem signifikanten prädiktiven Wert für das resultierende spätere Infarktausmaß und das klinische Outcome.

Die MTT- und TTP-Verlängerung zeigen eine zerebrale Perfusionsstörung. Schon geringe Beeinträchtigungen der zerebralen Blutversorgung führen zu einer Verlängerung von MTT und TTP. Es handelt sich um sehr sensitive Indikatoren für das Vorhandensein einer fokalen Störung der Hirnperfusion, sie sind jedoch nicht spezifisch für das Vorliegen einer Ischämie. Eine MTT- bzw. TTP-Verlängerung befindet sich sowohl im Infarktkern, als auch in der Penumbra. Der CBF zeigt die Blutmenge an, die in einer bestimmten Zeit durch das Hirngewebe fließt. Bleibt der CBF für 2-10 min unterhalb der Ischämieschwelle (10-15 ml/100 g/min), kommt es zu einer irreversiblen Zellschädigung — Infarktkern. Der CBV zeigt den prozentualen

Anteil der Blutgefäße in einem bestimmten Gewebenvolumen. Durch die reaktive Weitstellung der Gefäße, zum Ausgleich des sinkenden CBFs, steigt der CBV im Bereich der Penumbra meist an. Wegen der fehlenden Autoregulationsfunktion im irreversibel geschädigten Gewebe (—Infarktkern), vermindert sich der CBV. Das CBF-Map korreliert am besten mit der endgültigen Infarktgröße, sofern keine schnelle Rekanalisation erfolgt.

Somit kann man eine Verminderung des CBV als Infarktkern interpretieren. Geweberegionen mit normalem CBF und CBV mit einer Erhöhung des MTT und TTP präsentieren potenziell zu rettendes Risikogewebe — Penumbra. (Eastwood, Lev et al. 2003, Abou-Chebl 2010, Paramasivam 2015) Anhand von CT/CTA/CT -Perfusion lassen sich Hirninfarkte gut beurteilen, aber es gibt auch Nachteile. Ein wesentlicher Nachteil ist die unvollständige Erfassung des Hirnparenchyms. Abhängig von der Zeilenstärke des Multidetektor-CT im UKJ wird nur ein Gewebeabschnitt von 6mm erfasst. Perfusionsstörungen außerhalb des gewählten Areals, z. B. in der Medulla oblongata, werden mit dieser Methode nicht erkannt. Des Weiteren kommt es zu starken Artefakten in Bereichen mit nahegelegenen knöchernen Strukturen wie der Hirnstammregion, sodass die Beurteilbarkeit hier eingeschränkt ist. (Thomalla, Audebert et al. 2009)

3.2.2.2. Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist ebenfalls sehr gut zur Bildgebung des akuten Schlaganfalls geeignet. Die funktionelle MR-Bildgebung besteht aus der Kombination von verschiedenen Sequenzen, damit ist der Ausschluss einer Blutung und die Darstellung der Ischämie, Perfusionsstörung und den Gefäßverschlüssen möglich.

Die Untersuchung am UKJ erfolgt an Geräten der Firma Siemens, wie dem Magnetom Sonata 1,5T oder Magnetom Symphony 1,5T, unter Applikation von Gadolinium-haltigem Kontrastmittel wie Gadovist, Dotarem und Magnevist.

Wie in dem Standard Operating Procedure (SOP) der Neurologie des Klinikums Jena festgelegt ist, erfolgen die Aufnahmen in folgender Gewichtung: DWI, FLAIR, T1, T2, T2*, Perfusion-Map (TTP, MTT, CBV, CBF) sowie die MR-Angiographie. Die erzeugten Bilder werden von erfahrenen Neuroradiologen ausgewertet.

Ein Gewebe mit hoher Diffusion zeigt im **DWI-Bild** ein schwächeres Signal als das umliegende Gewebe. Der Diffusionsgewichtungsfaktor (B-Wert) bezeichnet die Empfindlichkeit der Messung auf Diffusion. Je größer der B-Wert, desto höher ist der

Kontrast des pathogenen Gewebes. Die Diffusionsbilder enthalten neben dem Diffusionskontrast auch einen Anteil des T2-Kontrastes. Hierbei ist eine Täuschung wegen dem T2-Kontrast möglich. Aus diesem Grund wird der Diffusionskoeffizient (ADC-Wert (Apparent Diffusion Coefficient)) aus der DWI-Aufnahme mit unterschiedlichen B-Werten berechnet. Das ADC-Map zeigt reinen Diffusionskontrast ohne T2-Überlagerung. Somit stellt sich die Diffusionsrestriktion hyperintens im B1000-Bild bei deutlich erniedrigtem ADC-Wert dar. Die Schichtdicke der ADC-Map liegt bei 5mm, die TR bei 4500ms und die TE bei 107ms.

Die **FLAIR** (Fluid Attenuated Inversion Recovery) ist eine Sequenz mit vorgeschalteten 180° -Puls. Somit wird das spezifische Liquor-MR-Signal unterdrückt und erscheint hypointens im Bild. Sie ermöglicht die Beurteilung der paraventrikulären Läsionen, die sonst aufgrund homogener hellerer MR-Signale nicht abgrenzbar wären. Hier liegt die Schichtdicke bei 6mm, die TR bei 9000ms und die TE bei 108ms.

Unter Verwendung der **T2*-Gewichtung** kann eine Blutung sicher ausgeschlossen werden. Die Grundlage ist die Magnetfeldinhomogenität vom Empfindlichkeitsunterschied zwischen diamagnetischem oxygeniertem und paramagnetischem desoxygeniertem Blut. Somit kann die Pathologie wie Hirnblutung arteriovenöse Fehlbildung, Kavernom, oberflächliche Siderose und alte intraventrikuläre Hämorrhagie dargestellt werden. (Chavhan, Babyn et al. 2009) Hier liegt die Schichtdicke bei 6mm, die TR bei 2240ms und die TE bei 41ms.

Die **MR-Perfusionsbildgebung** basiert, wie CT-Perfusion, auf der Dynamik der Kontrastmittelpassage durch das Gewebe. Anhand der T2*-Gewichtung können CBF, CBV, MTT und TTP berechnet werden. Die o.g. Parameter (CBF, CBV, MTT und TTP) erlauben im Vergleich zur CT-Perfusion nur eine semiquantitative Bestimmung und liefern keine absoluten Werte. Diese stellt sich weitgehend als analog zur CT-Perfusion bei der Identifikation des Infarktkerns und der Penumbra dar. (Chavhan, Babyn et al. 2009)

Alle Perfusionsaufnahmen haben eine Schichtdicke von 6mm, eine TR von 1450ms sowie eine TE von 47ms.

Hinsichtlich der eingeschränkten Beurteilbarkeit des CTs in der hinteren Schädelgrube (insbesondere Hirnstamm, aber auch Kleinhirn) ist die MRT der CT deutlich überlegen. Das DWI zeigt bereits sehr früh (<15min) schon eine Diffusionsveränderung, sodass sich das DWI als das sensitivste Verfahren zum frühen Nachweis einer Ischämie darstellt. Allerdings ist die MRT wegen des hohen zeitlichen und logistischen

Aufwandes bei dem engen Zeitfenster weniger verbreitet als die CT in der Schlaganfalldiagnostik. (Linn, Wiesmann et al. 2011)

Die nachstehende Abbildung 7 zeigt eine Schlaganfall-MRT eines Mediainfarktes.

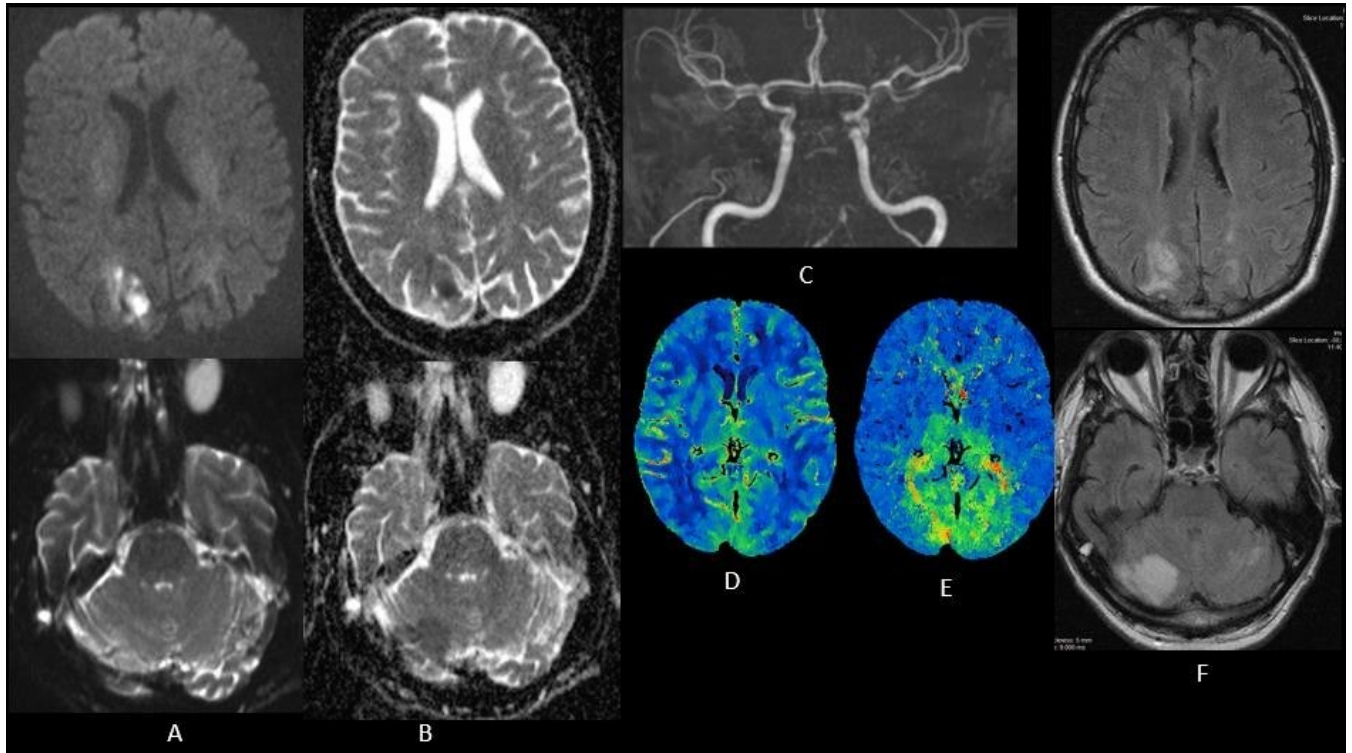


Abbildung 7: MRT von Patienten mit Basilaristhrombose

MRT bei einem 55-jährigen Patienten mit starkem Schwindel und Übelkeit seit 1 Tag. Einweisung von peripherem Krankenhaus nach initial MRT. Im DWI (A) und ADC-Bild (B) ischämische Läsion zerebellär und im hinteren Kreislauf, in der TOF-MRT nachgewiesener langstreckige VA-Verschlüsse beidseits (C). In der nachfolgenden CT-Perfusion (CBV (D) und TTP (E)) im UKJ (19:50) deutliches Perfusions-Diffusions-Mismatch und Zuwachsen der Infarktgröße. Sofortige Thrombektomie (19:45). In der Verlaufsbildgebung (FLAIR (F)) nach 24 Stunden zeigt sich kein wesentliches Infarktwachstum im Vergleich zur initialen Läsion.

3.2.3. Indikationsstellung der intravenösen Thrombolyse

Die Entscheidung, ob eine Thrombolyse-Therapie durchgeführt werden kann, wird letztlich nach Abschluss der o. g. Anamneseerhebung und Untersuchung getroffen. Das Zeitfenster für eine mögliche Lyse-Therapie beträgt 4,5 Stunden. (Ringleb, Hamann et al. 2015) Nach sorgfältiger Prüfung der Kontraindikationen und dem Ausschluss von intrakraniellen Blutungen bekommen die Patienten innerhalb des 4,5-Stunden-Zeitfensters eine i.v.-Thrombolyse-Therapie. Eine typische Kontraindikation ist zum Beispiel die Einnahme von oralen Antikoagulantien. Eine Übersicht zu den Kontraindikationen zeigt die nachfolgende Tabelle 8.

Tabelle 8: Übersicht zur Kontraindikation einer intravenösen Thrombolyse

absolute Kontraindikation	<ul style="list-style-type: none"> - bekannte Blutungsneigung, Heparin-gabe in den letzten 48 h mit erhöhter partieller Thromboplastinzeit - Prothrombinzeit >1,7s - Thrombozyten > 100 000/ul - Blutglukose > 50 oder > 400 mg/dl - unsicherer Zeitbeginn
relative Kontraindikation	<ul style="list-style-type: none"> - Schlaganfall oder Schädel-Hirn-Trauma in den letzten 3 Monaten - Herzinfarkt in den letzten 30 Tagen - großer chirurgischer Eingriff in den letzten 14 Tagen - sonstiger Eingriff, Verletzungen oder Blutung in den letzten 30 Tagen mit Gefahr einer unkontrollierbaren Blutung - schwere und nicht behandelbare Begleiterkrankungen, die den Erfolg der Lyse fraglich erscheinen lassen (z. B. eine terminale Tumorerkrankung)

(Jansen and Brückmann 2011)

Im UKJ erfolgt eine Volldosis Thrombolyse mit recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) von 0,9 mg/kg Körpergewicht mit einer maximalen Dosis von 90 mg. 10% der Gesamtdosis wurden als Bolus gegeben, die restlichen 90% wurden im Anschluss als Infusion über 60 Minuten gegeben.

Wie unter 3.2.1. beschrieben, erreichten 72 Patienten die Zentralnotaufnahme innerhalb des 4,5-Stunden-“Lyse-Fensters“. Davon hatten 10 Patienten Kontraindikationen. Letztendlich bekamen 62 Patienten präinterventionell eine i.v.-Thrombolyse als Therapie. Dies beträgt 47,7% aller Patienten, wovon 24 Frauen und 38 Männer waren.

3.3. Indikationsstellung der mechanischen Thrombektomie

Nach erfolgter Anamnese, klinischer Untersuchung und apparativer Diagnostik wurde die Indikation zur endovaskulären Rekanalisation interdisziplinär von Neurologen und Neuroradiologen überprüft.

Die in der Tabelle 9 aufgelisteten Indikationen entstammen dem Standard Operating Procedure des UKJ zur endovaskulären Rekanalisation von intrakraniellen Gefäßverschlüssen.

Tabelle 9: Hinweise zur Indikation einer endovaskulären Rekanalisation

Indikation	<ul style="list-style-type: none"> - akutes neurologisches Defizit durch eine zerebrale Ischämie (i.d.R. bis 6 h nach Initialereignis) - Nachweis eines proximalen Gefäßverschlusses in der CT-A/ MR-A (bis z. B. A2, M2 od. P1) - im betroffenen Gefäßterritorium existieren ausreichend große Areale, die noch nicht irreversibel geschädigt sind (Penumbra): Nachweis des Mismatch durch Perfusions-CT od. Perfusions-MRT - keine Einblutung im zu revaskularisierenden Territorium
Einzelfallentscheidung	<ul style="list-style-type: none"> - akuter ACI-, Carotis-T- und proximale M2-Verschluss, PCA-, ACA- und VA-Verschluss - bei unklarem Zeitfenster, Zeitfenster > 6 Stunden oder einem Lebensalter > 75 Jahre <p>Hier Entscheidungen nach u. a. DWI/PWI-Mismatch, Ausmaß der Infarktdemarkierung in DWI- und FLAIR, Blutungsresiduen und Ko-Morbidität des Patienten.</p>

Quelle: SOP Universitätsklinikum Jena

3.4. Intervention

3.4.1. Patientenvorbereitung

Nach der Indikationsstellung erfolgte, wenn möglich, eine mündliche Notfallaufklärung und eine Einverständniserklärung des Patienten. Der Patient wurde ins Angiographie-Labor transportiert.

Da der Patient meistens aufgrund des Schlaganfallereignisses unkooperativ und bewegungsunruhig sein könnte und eine induzierte intrakraniale Gefäßverletzung durch die Kopfbewegung möglich wäre, erfolgte nach entsprechender Überwachung und Narkoseeinleitung eine Notfallintubation mit einer Allgemeinanästhesie. Um Zeit zu sparen, wurde auf einen ZVK-, bzw. arteriellen Zugang verzichtet. Soweit nicht anders besprochen sollte ein systolischer Blutdruck von 160-180 mmHg angestrebt werden.

3.4.2. Ablauf der Intervention

Die Angiographie-Anlage ist die Allura Xper FD20/10 von Philips oder die Axiom Artis BA/AXL 1101 von Siemens.

Nach Hautdesinfektion der Leiste und steriler Abdeckung erfolgt die Arterienpunktion in Seldinger-Technik. Rechts- oder linksseitig 2cm unterhalb des Leistenbandes wird

die Arteria femoralis communis punktiert. Ein Schleusendraht wird über die Kanüle eingeführt, die Kanüle wird entfernt und anschließend über den liegenden Draht ein Dilatator sowie eine 6F Schleuse eingelegt. Nach der Entfernung des Schleusendrahts erfolgt eine Gerinnungs-prophylaxe mit 3000 I.E. Heparin i.a. und eine kontinuierliche Spülung durch die liegende Schleuse. Danach erfolgt die selektive Sondierung des supraaortalen Gefäßes mittels Führungsdraht von der Firma Terumo (Terumo Deutschland GmbH, Eschborn, Deutschland) und vertebraliskonfiguriertem Katheter (Vertebraliskatheter). Die Schleuse wird geschient durch einen Vertebraliskatheter und der Terumodraht vorsichtig bis in die supraaortalen Gefäße auf eine stabile Arbeitsposition vorgeschoben, so distal wie möglich, wobei der Fluss auch nicht blockiert werden sollte. Sofern der Durchmesser des Gefäßes es zulässt, wird für das vordere Stromgebiet die Schleuse in ACI, für das hintere Stromgebiet in VA platziert. Hier wird eine Kontrollserie angefertigt unter Applikation von Ultravist, zur genauen Lokalisation des Thrombusmaterials. Demnächst erfolgt ein Wechsel zu dem Katheter für Aspiration (Aspirationskatheter). Durch den Aspirationskatheter wird coaxial ein Mikrokatheter (2,3-Prowler Select Plus), in der Regel mikrodrahtgesteuert (Neuroscout-14soft (Codman Neurovascular, San Jose, CA, USA)), zu dem erkrankten Gefäßabschnitt vorgeschoben. Der Aspirationskatheter wird bis zu dem Thrombus vorgeführt.

Es wurde dann individuell entschieden, welche Verfahren bei dem Patienten eingesetzt werden. Dafür gibt es mehrere Möglichkeiten, wobei sich hier auf eine direkte Aspiration, dem Penumbra-System und Stent-Retriever konzentriert wurde.

3.4.2.1. Direkte Aspiration

Bei der mechanischen Rekanalisation mittels direkter Aspiration wird hier der Mikrokatheter und der Mikrodraht entfernt und eine Penumbra-Aspirationspumpe wird an den Aspirationskatheter angeschlossen. Die kontinuierliche Aspiration über dem Katheter wird erst da gestartet, wo sich kein Blut aspirieren lässt. Dieser Sog wird für einige Zeit gehalten, dann wird der Katheter vorsichtig unter Aspiration zurückgezogen. Hierbei zeigt sich bei einem erfolgreichen Versuch im Absaugsystem neben Blut auch Thrombusmaterial. Dieses Manöver wird gegebenenfalls wiederholt, um das bestmögliche Ergebnis zu erzielen. Dann erfolgt eine Abschlussaufnahme zur Erfolgskontrolle. Bei einem frustanen Versuch mit reiner Aspiration werden andere Systeme eingesetzt.

Es wurde bei insgesamt 25 Patienten die direkte Aspiration eingesetzt. Davon bekamen 5 Patienten eine reine Aspiration. Die restlichen Fälle wurden wegen der unzureichenden Ergebnisse mit Retrievern kombiniert.

3.4.2.2. Penumbra-System

Das Penumbra -System ist eine Kombination aus Aspirationskatheter und Separator zur Thrombusfragmentierung. Hier wird das System proximal vor dem Thrombus platziert.

Der Auswahl des Aspirationskatheters richtet sich nach der Lokalisation des Thrombus bzw. dem dortigen Gefäßdurchmesser. Nach Platzierung des Aspirationskatheters direkt proximal des Thrombus, wird der Penumbra-Separator in den Katheter eingeführt. Dann wird die Penumbra-Aspirationspumpe an den Aspirationskatheter angeschlossen. Von proximal nach distal beginnt die simultane Fragmentation und Aspiration, und der Thrombus wird durch die Vor- und Zurückbewegung des Separators im Katheter schrittweise entfernt.

Zum Schluss erfolgt eine Serienaufnahme zur Erfolgskontrolle. Bei einem frustranen Versuch oder nicht zufrieden stellenden Ergebnis ist ein weiterer Einsatz von anderen Systemen möglich.

3.4.2.3. Stent-Retriever

Um Stent-Retriever einzusetzen, müssen die verschlossenen Gefäße mittels Mikrokatheter und Mikrodraht superselektiv sondiert werden. Hierbei wird der Thrombus vorsichtig von dem Mikrokatheter und Mikrodraht passiert. Durch vorsichtige Kontrastmittelinjektion (Ultravist) wird die Position des Mikrokatheters distal vom Thrombus und innerhalb des Gefäßes sichergestellt. Dann wird der Stent-Retriever fallspezifisch ausgewählt und an die Thrombuslänge angepasst. Der Mikrodraht wird entfernt und ein Retriever über den Mikrokatheter so platziert, dass der Thrombus in der Mitte des Retrievers eingebergen werden kann. Eine langsame Freisetzung des Stent-Retrievers wird durch Festhalten des Retrievers und Rückzug des Mikrokatheters ermöglicht. Sobald der Stent-Retriever vollständig freigesetzt ist, stoppt der Rückzug. Der Thrombus wird z. T. verdrängt und z. T. in den Stent-Retriever integriert, was bereits zu einer Reperfusion führen kann. Dies wird für 2 bis 3 Minuten belassen, um den Thrombus in dem Stent zu verbergen. Anschließend wird der Retriever im entfalteten Zustand mit dem Thrombus zurückgezogen, unter kontinuierlicher Aspiration am Aspirationskatheter mittels Penumbra-

Aspirationspumpe. Gleichzeitig wird der Aspirationskatheter langsam und vorsichtig hochgezogen. Dieses Hochziehen des Katheters dient der Vermeidung einer Migration des Thrombus oder Fragmenten davon in zuvor nicht betroffene Areale. Der Thrombus wird dann in dem Stent-Retriever geborgen. Der verborgene Thrombus wird gemeinsam mit dem Stent-Retriever und dem Mikrokatheter aus der Schleuse von dem Patienten entfernt. Dieses Manöver kann gegebenenfalls mit dem gleichen oder einem neuen Stent-Retriever wiederholt werden, um eine komplette Rekanalisation zu erreichen. Eine Abschlussaufnahme wird zur Erfolgskontrolle angefertigt.

Die wesentlichen Interventionsschritte fasst die nachstehende Abbildung 8 zusammen.

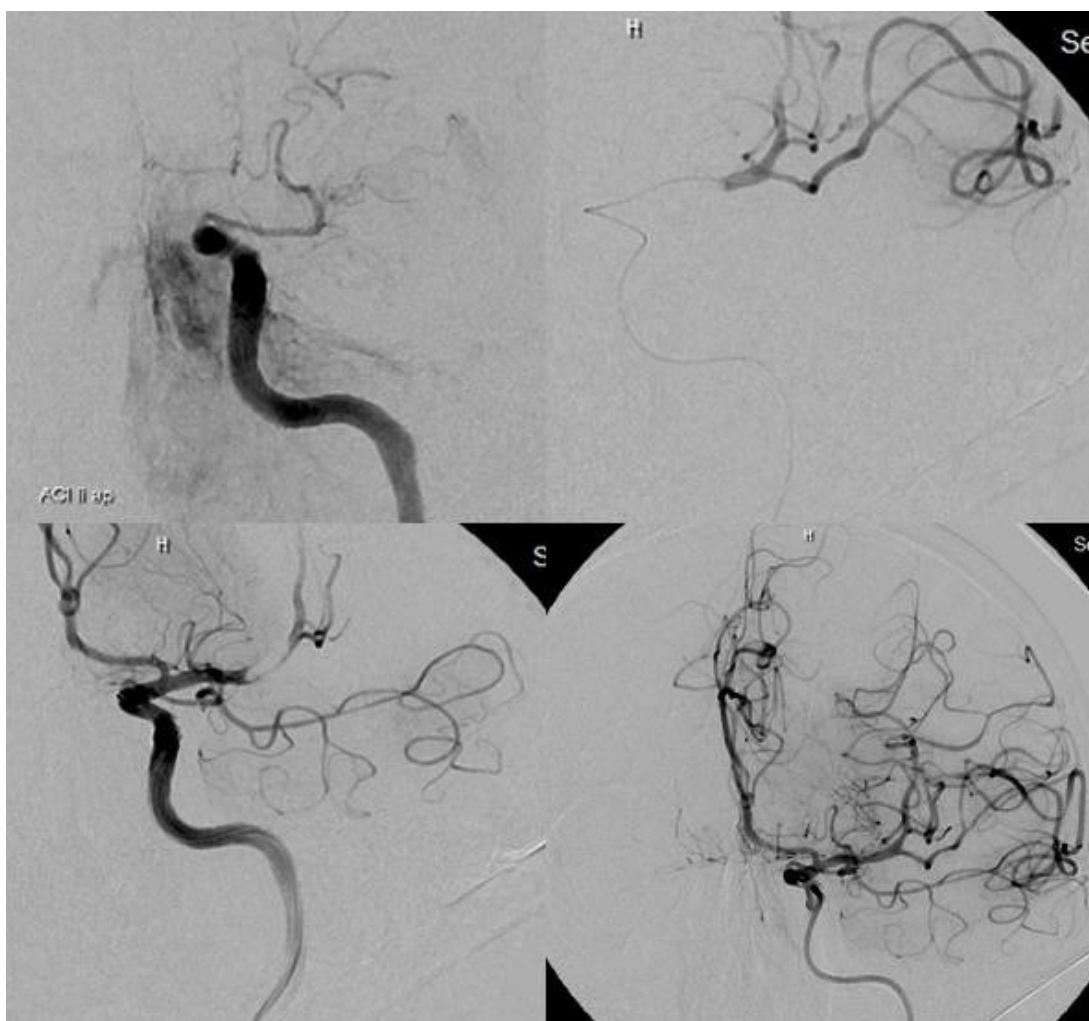


Abbildung 8: Angiographie von Patient mit akutem Mediainfarkt.

Ein 70-jähriger Patient mit Hemiparese rechts, CT zeigt Mediaverschluss links. Systemische Lyse begonnen. Angiographisches Ausgangsbild (A) zeigt einen linken MCA-Verschluss. Mikrokatheterserie (B) zeigt die Gefäßversorgung distal des Thrombus. TICI 1 wurde nach erstmaliger Stent-Retrieverfreisetzung erreicht (C). Abschlussskontrolle (D) mit erfolgreicher Rekanalisation nach zweimaligem Retriever-Manöver

3.4.3. Ende der Intervention

Eine Abweichung des beschriebenen Interventionsablaufes war möglich, um eine optimale und individuelle Versorgung zu gewährleisten.

Nach Erreichen der erfolgreichen Rekanalisation werden Katheter und Schleuse entfernt und die Punktionsstelle wird mit dem Verschlusssystem Angio-Seal™ versorgt. Der Rekanalisationsgrad wird anhand der Thrombolysis in Cerebral Infarction Score (TICI) dokumentiert.

TICI wird weltweit als Assessment für angiographische Ergebnisse von Thrombolyse-Therapien in Schlaganfällen angewandt. TICI ergibt sich von 0 für keine Perfusion bis 3 für normale Perfusion in allen distalen Ästen. Dazwischen liegen TICI 1 und TICI 2. TICI 1 definiert sich als Penetration mit minimaler Perfusion. Hierbei gibt es einen deutlich nachweisbaren Verschluss, die Perfusion ist unmittelbar distal des Verschlusses vorhanden, aber nicht in den distalen Ästen. TICI 2 wird in 2a und 2b unterteilt. Diesbezüglich gibt es unterschiedliche Einteilungen. (Suh, Cloft et al. 2013) Hier ist TICI 2a gegeben, wenn die Perfusion in weniger als der Hälfte der distalen Äste vorhanden ist. Z. B. bei einem M1-Verschluss ist die Perfusion nur in einem M2-Ast vorhanden. Bei TICI 2b sind mehr als die Hälfte oder alle der distalen Äste perfundiert, der Fluss ist jedoch verlangsamt. (Khatri, Neff et al. 2005, Tomsick, Broderick et al. 2008, Fugate, Klunder et al. 2013) Ab TICI 2b wird es als erfolgreiche Rekanalisation definiert.

Die nachstehende Abbildung 9 zeigt den TICI-Score vor und nach einer mechanischen Rekanalisation.

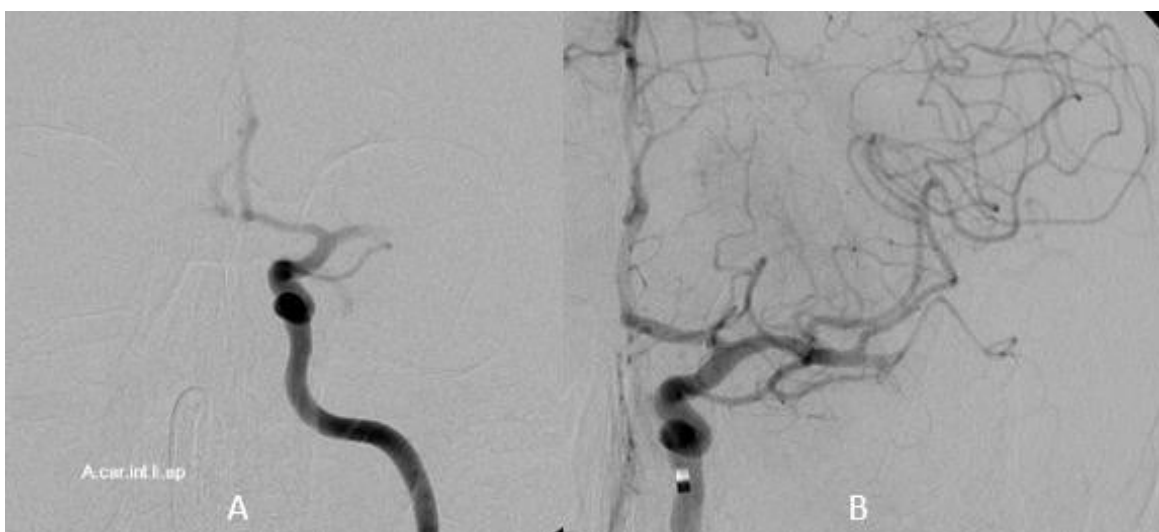


Abbildung 9: Angiographie von Patientin mit akutem Mediainfarkt

Eine 60-jährige Patientin mit Mediainfarkt links. Ausgangsbild (A) zeigt einen M1-Verschluss. Nach mehreren Retriever-Manövern mit Phenox-pREset und Microsnare. Abschlussserie (B): Wiedereröffnung der anterioren und oberen M2-Äste. Temporal-posteriorer M2-Ast bleibt verschlossen. Damit wurde eine TICI 2b Rekanalisation erreicht.

Die verabreichten Substanzen und verwendeten Materialien werden im RIS (iSOFT RadCentre) dokumentiert und die erstellten Bilder über PACS (Cerner ProVision) und RIS (iSOFT RadCentre) gespeichert. Ein Interventionsprotokoll beinhaltet neben den verabreichten Substanzen auch die genaue postinterventionelle Anordnung.

Ein ausführlicher Interventionsbericht wird erstellt. Dieser beinhaltet neben den Informationen im Interventionsprotokoll auch periinterventionelle Komplikationen und die entsprechende Versorgung.

3.4.4. Material:

3.4.4.1. Schleuse

Schleusen sind gewebe- und materialschonende Hilfen zur Einführung von Kathetern in das Gefäßsystem. Dies ist ein Plastikröhrchen mit einer Gummimembran an der Ansatzstelle, so dass das Austreten von Blut bei Katheter- und Drahtwechsel verhindert wird. Über einen Seitenarm (Sideport) kann zusätzliche Spülung oder Druckinfusion zur Gerinnungsprophylaxe erfolgen, ohne den Arbeitskanal zu benutzen. (Schild 2003) In unserem Interventionsablauf wird die 80cm lange 6F-Schleuse eingesetzt. Hier bezieht sich die Größenangabe auf den Innendurchmesser.

3.4.4.2. Führungsdraht und Vertebraliskatheter

Die Führungsdrähte helfen bei der Katheterführung durch das Subkutangewebe und ermöglichen eine intravaskuläre Katheterplatzierung und –positionierung, besonders bei selektiver Gefäßsondierung, und dienen als Platzhalter beim Katheterwechsel. (Schild 2003)

In unserer Behandlung wird der Führungsdraht von der Firma Terumo verwendet. Er besteht aus Nitinol und hat eine hydrophile Beschichtung. Mit dieser Beschichtung lassen sich extrem niedrige Friktionswerte erzielen, sodass die Thrombogenität reduziert ist und auch schwer zugängliche Stellen erreicht werden können. (Schild 2003) In der Regel wird der Terumo-Führungsdraht mit einer Länge von 180cm, einem Durchmesser von 0.035" und formbarer Spitze eingesetzt.

Der vertebraliskonfigurierte Katheter, wird kurz als Vertebraliskatheter bezeichnet. Es ist ein Führungskatheter mit einer 45°-Krümmung der Spitze. Die Zusammenarbeit von dem Draht und Vertebraliskatheter ermöglicht die selektive Sondierung der supraaortalen Gefäße, damit die Schleuse und der Aspirationskatheter in eine stabile Arbeitsposition gebracht werden können.

Anwendung in unserem Interventionsablauf finden in der Regel 5F Envy-Katheter (Cordis Neurovascular, Miami Lakes, FL, USA) oder 6F Neuron 088 Max-Katheter (Penumbra, Oakland, California, USA). Ein selten eingesetzter Katheter ist der JB2-Katheter (Cook Medical, Bloomington, IN, USA). Bei erschwerter Sondierung (z.B. bei erheblicher Elongation) ist ein Wechsel zu einem anderen Katheter und Draht möglich (z. B. JB2-Katheter mit Terumo-stiff-Draht).

3.4.4.4. Mikrokatheter und Mikrodraht

Der Mikrokatheter wird mikrodrahtgesteuert coaxial durch den Aspirationskatheter eingeführt. Mit einem dünneren Durchmesser dienen Mikrokatheter und Mikrodraht der selektiven Sondierung des erkrankten Gefäßabschnittes. In unserem Interventionsablauf dient der Mikrokatheter zusätzlich zur Freisetzung des Stent-Retrievers. Nach der Freisetzung und Thrombusbergung wird der Mikrokatheter zusammen mit dem Stent-Retriever zurückgezogen.

Anwendung findet in der Regel der Prowler Select Plus-Mikrokatheter und Neuroscout-14-Mikrodraht (Codman Neurovascular, San Jose, CA, USA). Der distale Durchmesser vom Prowler Select Plus-Mikrokatheter liegt bei 2,3F, die Länge liegt bei 150cm. Der Mikrodraht besitzt einen Durchmesser von 0.014". Bei erschwerter Sondierung ist ein Wechsel zu einem anderen Katheter und Draht möglich.

3.4.4.5. Aspirationskatheter

Unsere Aspirationskatheter sind spezielle Katheter für die intrazerebrale Angiographie /Intervention, die einen Außendurchmesser von 6F aufweisen. Anwendung finden verschiedene Katheter, wie in der nachfolgenden Tabelle 10 gezeigt wird. Teilweise wurden mehr als ein Katheter in einer Sitzung eingesetzt, daher stimmt die Gesamtsumme der Anwendungszahl mit der Patientenzahl nicht überein.

Tabelle 10: Übersicht aller verwendeten Aspirationskatheter (Turk, Frei et al. 2014)

	Anwendungs- zahl	distaler Innendurchmesser	Navigierbarkeit
Fargo Max 6F/115cm (FAR)	76	0,070"	+
ENVOY MPD 6F/100 cm (ENV V)	13	0,070"	+
Penumbra Reperfusionskath. 041 (REPER III)	6	0,041"	
Penumbra Reperfusionskath. 054 (REPER-IV)	19	0,054"	
Penumbra Reperfusionskath. 5MAX (REPER-V)	4	0,054"	++
Penumbra Reperfusionskath. 5MAX (REPER-V) -ACE/ACE64	18	0,060"	+++
Penumbra Neuron MAX 6F 088 (NEU IV)	1	0,088"	

Am häufigsten wurden Fargo Max-Katheter eingesetzt. Der Fargo Max-Katheter (Balt Extrusion, Montmorency, Frankreich) und der ENVOY-Katheter (Codman Neurovascular, San Jose, CA, USA) weisen einen distalen Innendurchmesser von 0,070" auf. Der Fargo Max-Katheter ist ein sogenannter großlumiger intrakranieller Katheter, deren Katheterspitze normalerweise bei der distalen ICA endet. Diese Katheter sind ursprünglich für die intrazerebrale Gefäßdarstellung entwickelt worden und wurden in unseren Interventionen in Kombination mit Mikrokathetern und Stent-Retrievern zur Aspiration eingesetzt. (Pereira, Narata et al. 2012)

Wie in der Abbildung 9 und unter 3.4.2.3. beschrieben, wird der Fargo Max-Katheter unter Aspiration nochmal hochgezogen, sodass man die Aspirationskatheterspitze am Ende der Intervention in der M1 lokalisieren kann.

Der Penumbra-Reperfusionskatheter, zusammen mit dem Penumbra-Separator, wird von der Firma Penumbra (Alameda, California, USA) für die mechanische Thrombektomie entwickelt. Im Vergleich zu den Fargo Max- und ENVOY-Kathetern sind sie besser navigierbar, besitzen aber ein kleineres Innenlumen, was aber für eine mechanische Rekanalisation sehr wichtig ist.

Als neueste Generation gelten die Penumbra-5MAX-Katheter und -5MAX-ACE-Katheter. Diese Katheter sind speziell für die mechanische Rekanalisation bzw. für den Stent-Retriever entwickelt worden. Eine Kombination mit dem Penumbra-Separator ist ebenfalls möglich. Die Penumbra-5MAX-Katheter besitzen einen distalen Innendurchmesser von 0,054". Deren Nachfolger, die 5MAX-ACE/ACE64-Katheter, haben einen größeren distalen Innendurchmesser, 0,060". Das größere Innenlumen ermöglicht eine Aspiration von großen Thromben in toto. (John, Hussain et al. 2014)

Vor 2012 fanden hauptsächlich die Penumbra-Reperfusionskatheter Anwendung, welche langsam durch die Fargo Max-Katheter ersetzt wurden. Ab Mitte 2013 wurden gelegentlich die Penumbra-5MAX-Katheter eingesetzt und ab Mitte 2014 wurden hauptsächlich Penumbra-5MAX-ACE/ACE64-Katheter angewandt.

3.4.4.6. (Stent-)Retriever

Anwendung finden verschiedene Devices, wie die nachfolgende Tabelle 11 zeigt. Teilweise wurden die Devices kombiniert eingesetzt, daher stimmt die Gesamtsumme der Anwendungszahl mit der Patientenzahl nicht überein.

Tabelle 11: Übersicht aller verwendeten Retriever

	Anwendungszahl	Alleiniger Einsatz
Penumbra Separator 041 / 054	11	5
Microsnare	15	1
Phenox-BONNET/Catch Device /Phenox-Clot-Retriever	2/2/1	2
Phenox -pReset 4-20 / 6-30	60	45
Stent-Solitaire FR ev3 4/20	32	19
Trevo Pro 4x20 Concentric	7	5
ReVIVE SE Basket Thrombektomie	30	18

Wie unter 3.4.2.1. beschrieben, fand die reine Aspiration bei 5 Patienten eine Anwendung. 8 Patienten erhielten eine alleinige mechanische Thrombektomie mittels Retrievern der alten Generation. Die restlichen Patienten wurden entweder nur mittels Stent-Retriever oder kombiniert mit anderen Devices behandelt, sodass die Rate vom Stent-Retriever-Einsatz bei 93,6% lag, was 117 Patienten entspricht.

Im UKJ wurde der Separator 054 und der Separator 041 mit entsprechenden Reperfusionskathetern angewandt. Die Bestandteile des Penumbra-System zeigt die nachfolgende Abbildung 10. Anwendung fand der Penumbra-Separator bei 11 Patienten. Davon wurde bei 4 Patienten ausschließlich der Penumbra-Separator angewandt und bei den anderen 7 Patienten wurde der Separator mit einem Stent-Retriever kombiniert.

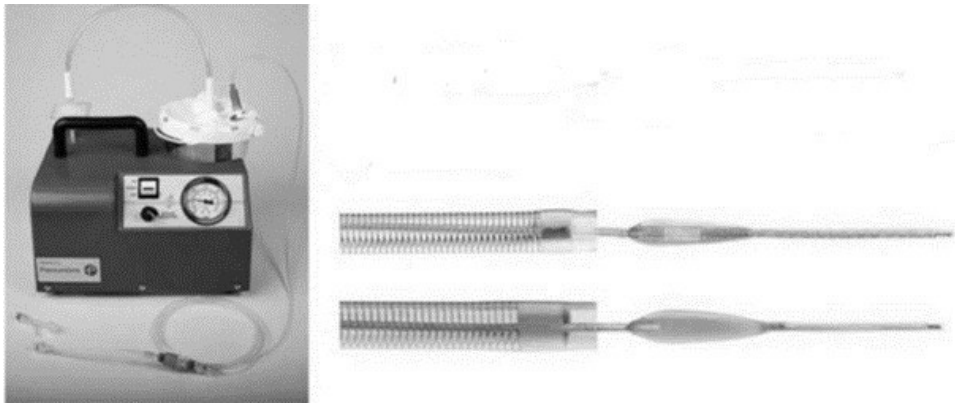


Abbildung 10: Penumbra-System

rechts: Aspirationspumpe und Schlauchsystem, links: Reperfusionsskatheter und Separator
(Bildquelle: <http://www.penumbrainc.com>)

Zur alten Generation von Retrievern (Abbildung 11) zählt das Microsnare (ev3, Irvines, CA), das Catchmini (Balt Extrusion, Montmorency, Frankreich), das Phenox-BonNet (Phenox GmbH, Bochum, Deutschland) und der Phenox-Clot-Retriever (Phenox GmbH, Bochum, Deutschland). Diese Retriever haben unterschiedliche Konfigurationen: Schlinge, Körbchen und Bürste, und werden durch den Mikrokatheter bis distal des Thrombus geführt und dort freigesetzt.

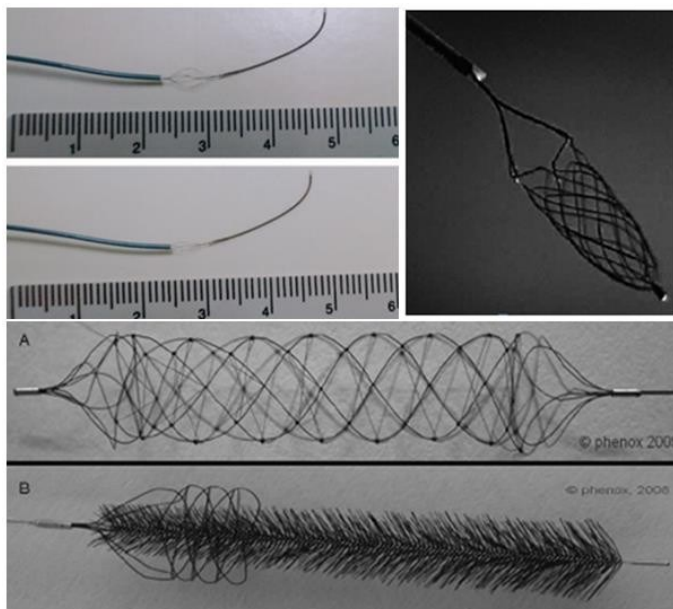


Abbildung 11: Retriever alter Generation

rechts: Microsnare (Imai, Mori et al. 2005)

links: Catch Device (Mourand, Brunel et al. 2011)

unten: A: Phenox BonNET

B: Phenox Clot Retriever

(Jansen and Brückmann 2011)

Der Solitaire-Stent (Irvine, California, USA) war ursprünglich für die Behandlung von intrakraniellen Aneurysmata entwickelt worden. Perez et al. berichtete von einer erfolgreichen Rekanalisation mit dem Solitaire-Stent bei einem MCA-Verschluss. (Perez, Miloslavski et al. 2012) Danach wurde der Solitaire FR -Stent (Abbildung 12)

als Version zur mechanischen Thrombektomie zugelassen. Vor 2013 war der Solitaire FR -Stent der am häufigsten verwendete Retriever.

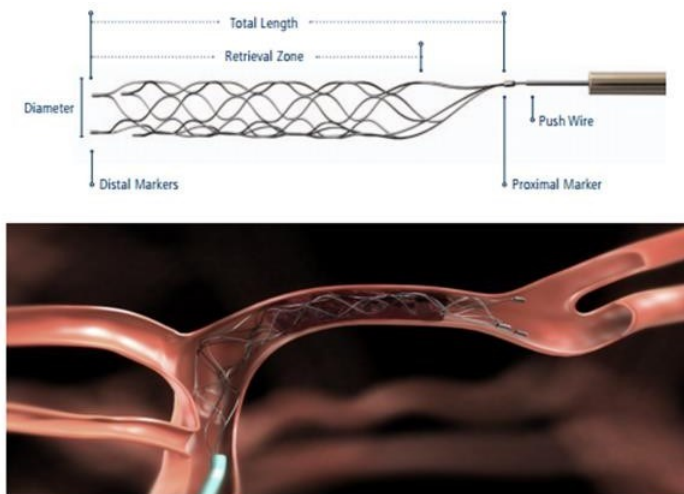


Abbildung 12: Solitaire FR Revascularization Device

(Bildquelle: Covidien-Behandlungsbuch <http://www.ev3.net/assets/007/5788.pdf>)

Die nachfolgenden Stent-Retriever, die speziell für Thrombektomien entwickelt worden sind, sind TREVO-Device (Stryker, Mountain View, CA, USA), Revive (Codman Neurovascular, San Jose, CA, USA) und Phenox-pREset (Phenox GmbH, Bochum, Deutschland). Alle diese Stent-Retriever besitzen eine geschlossene „Ring-Struktur“ am proximalen Ende des Device und ermöglichen eine stabilere Öffnung und weniger Verjüngung beim Rückzug. Somit ermöglichen sie jederzeit eine optimale Verteilung der Radialkräfte. Ab 2013 wurden hauptsächlich die Phenox-pREset (Abbildung 13) angewandt.

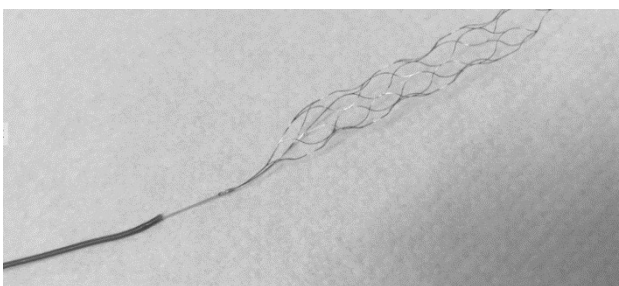


Abbildung 13: Phenox-pREset 4-20

3.4.4.7. Penumbra-Aspirationspumpe

Die Penumbra-Pumpe (Abbildung 10) erzeugt einen kontinuierlichen Unterdruck von - 20 mmHg. Sie wird nicht nur im Penumbra-System eingesetzt, sondern auch zur Aspiration bei anderen Devices und zur reinen Thrombusaspiration eingesetzt.

3.4.4.8. Verschlussmaterial

Um die Punktionsstelle in der Leiste sicher und schnell zu verschließen, wird das Angio-Seal (Sherwood-Davis and Geck, St. Louis, Missouri, USA) eingesetzt. Es besteht aus einem kleinen Anker innen an der Gefäßwand und einem Kollagenschwamm mit Faden außerhalb der Gefäßwand. Anker und Kollagen werden durch den Faden zusammengezogen und bilden einen dichten Verschluss. Alle 3 Teile werden vom Körper innerhalb von 60-90 Tagen auf natürliche Weise abgebaut.

3.4.4.9. Besonderheiten im Interventionsablauf

Um eine Rekanalisation zu erreichen, werden auch zusätzlich Maßnahmen zu dem oben beschriebenen mechanischen Rekanalisationsverfahren eingesetzt. Die nachfolgende Tabelle 12 liefert eine Übersicht dazu.

Tabelle 12: Übersicht aller zusätzlichen Behandlungsmaßnahmen

Maßnahme	Anzahl der Patienten	Prozent
Stent / PTA	29	22,3%
ASS 500mg intravenös	16	12,3%
Tirofiban (Aggrastat®) intravenös	23	17,7%
Lyse intraarteriell	9	6,9%
relevante Dissektion mit Stent-Versorgung	4	3,1%
Vasospasmus mit Nimodipin-Behandlung	7	5,4%
Akzidentelle Perforation mit Coil-Versorgung	6	4,6%

Um das intrazerebrale Gefäß zu erreichen, musste in 30 Fällen die vorliegende Stenose beseitigt werden. Hierbei wurden Stent oder Ballondilatationskatheter eingesetzt. Die Ballondilatationskatheter- oder Stent-Größe wurde abhängig von dem Durchmesser und der Länge des stenosierenden Gefäßes individuell ausgewählt.

Insgesamt gab es bei 30 Patienten relevante Stenosen, die mit Stent oder Ballondilatationskatheter versorgt werden mussten. Das entspricht 23,1% aller Patienten. Anwendung fanden hier der Enterprise-Stent (Cordis Neurovascular, Miami Lakes, FL, USA), der Wingspan-Stent (Boston Scientific, Fremont, CA, USA), der Solitaire AB- Stent (Irvine, California, USA) und der Wallstent (Boston Scientific, Fremont, CA, USA). Bei einem unzureichenden Ergebnis mit einem Stent wurde zusätzlich noch durch einen Ballondilatationskatheter nachdilatiert. Eingesetzt wurde der Gateway® PTA-Ballonkatheter (Boston Scientific, Fremont, CA, USA) oder der Maverick™ PTCA-Ballonkatheter (Boston Scientific, Fremont, CA, USA).

Nachfolgende Abbildung 15 zeigt eine Rekanalisation mit zusätzlicher Stent-Implantation.

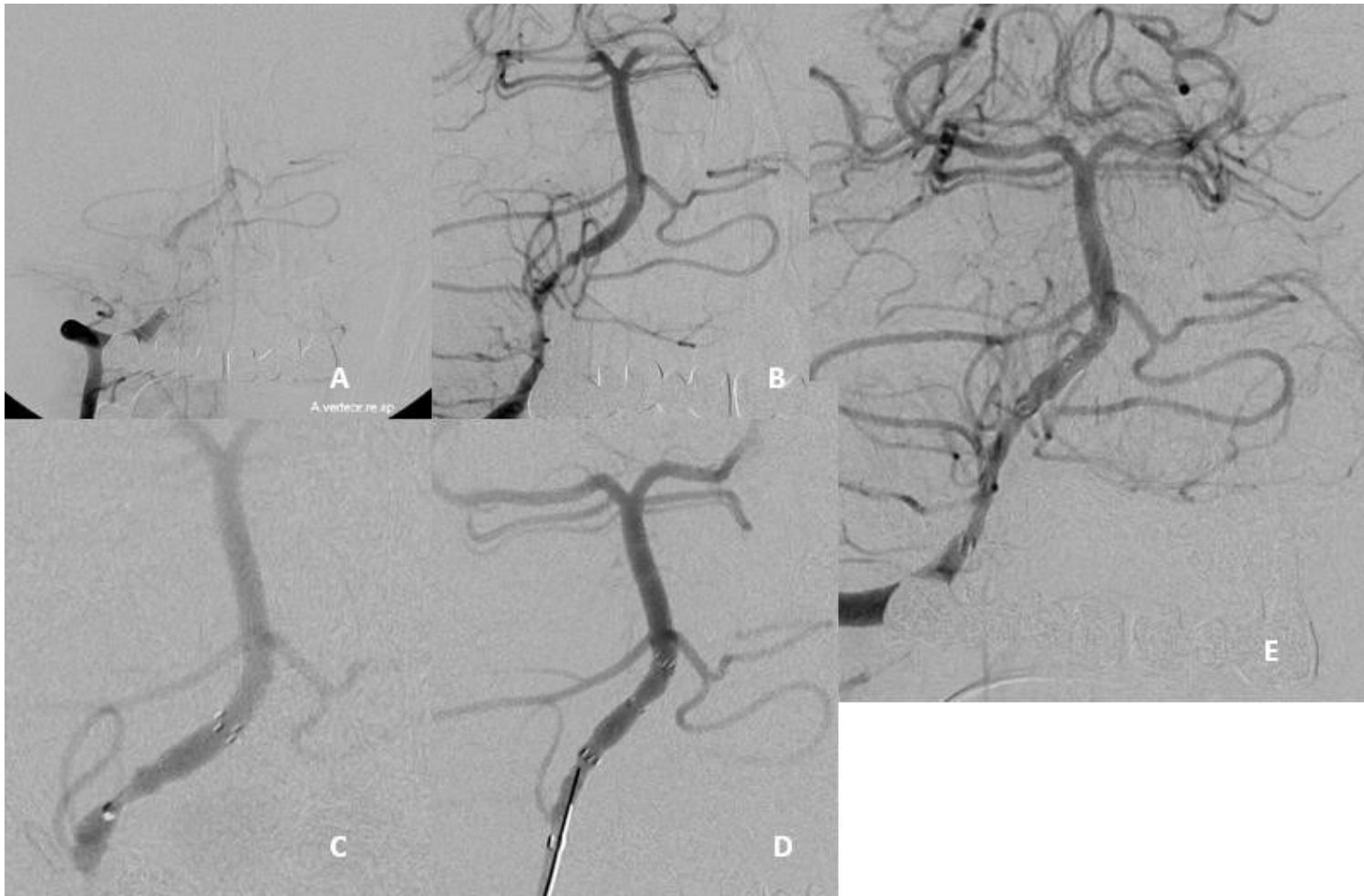


Abbildung 14: Angiographie von Patienten mit Basilaristhrombose

Darstellung (A) der VA rechts mit Okklusion im V3/4-Segmentübergang mit flauer Kontrastierung des proximalen Anteiles der BA. Nach Rekanalisation mit Stent-Retriever (B) partielle Rekanalisation mit residueller höhergradiger Stenose. Einbringung des 1. Stents (Enterprise 14x4,4) (C) und des 2. Stents (Enterprise 28x4,5) (D). Danach komplette Rekanalisation (E).

Für eine Verbesserung der endothelialen Dysfunktion wurde Tirofiban und ASS eingesetzt. Diese positive Wirkung auf das Endothel wurde bei perkutaner koronarer Intervention nachgewiesen. (Warnholtz, Ostad et al. 2005) Hierbei wurde Tirofiban bei 22 Patienten und ASS bei 16 Patienten eingesetzt. In 10 Fällen fand eine gemeinsame Anwendung statt.

Tirofiban ist ein Glykoprotein-IIb/IIIa-Inhibitor. Durch die reversible Hemmung des Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptors wird die fibrinogenvermittelte Thrombozytenvernetzung verhindert, sodass Tirofiban als Thrombozytenaggregationshemmer funktioniert. Anwendung findet die Aggrastat-Infusionslösung. Hier wird eine

Initialdosis von 1,5 mg i.a. oder i.v. gegeben, dann erfolgte eine Erhaltungsdosis von 0,6 mg/h intravenös.

Bei 9 Patienten fand eine lokale i.a.-Thrombolyse statt. Eingesetzt wurde rt-PA von 10, 20 oder 30mg. Diese Dosis wurde individuell festgelegt.

Falls eine hämodynamisch relevante Dissektion zustande kam, wurde diese mit einem Stent versorgt. Insgesamt traten 4 solcher Fälle auf. Anwendung fand der Wingspan 4x25mm (Boston Scientific, Fremont, CA, USA) und der Solitaire AB 4/20-Stent.

In 7 Fällen trat ein zerebraler Vasospasmus während der Intervention auf, das mit Nimodipin behandelt wurde.

Nimodipin, ein Kalziumkanalblocker, wird wegen seiner guten Liquorgängigkeit zur Prophylaxe von SAB-induziertem zerebralem Vasospasmus eingesetzt. Für Langzeitergebnisse bei der intraarteriellen Anwendung liegen zurzeit noch keine sicheren Studiendaten vor. (Findlay, Nisar et al. 2016) Eine positive angiographische Antwort konnte nach einer intraarteriellen Applikation beobachtet werden. (Bashir, Andresen et al. 2016) So war es auch in unserem Fall. 4mg Nimodipin wurden über den liegenden Katheter intraarteriell appliziert, somit konnte der Vasospasmus unterbrochen werden.

Bei 5 Patienten kam es während der Intervention zu einer akzidentellen Perforation. Diese wurde durch ein Coil versorgt. Hier wurden DELTAPLUSH™ Microcoil (Micrus Endovascular Corp, San Jose, CA, USA) 1,5 /2 /2,5 mm verwendet.

3.5. Postinterventionelles Management

Nach der Intervention werden die Patienten intubiert auf die neurologische Intensivstation verlegt. In der Regel erfolgt dort innerhalb von 24 Stunden die Extubation. Der Blutdruck soll gemäß Interventionsprotokoll streng kontrolliert werden. Der systolische Blutdruck von 160-180 mmHg sollte angestrebt werden um eine Minderperfusion zu verhindern.

Um das Ausmaß des endgültigen Infarktes und die Auswirkung der Rekanalisation zu beurteilen, schließt sich die postinterventionelle Diagnostik an. Hierbei erfolgt die klinische und apparative Untersuchung. Bei der klinischen Untersuchung wird mehrmals am Tag der klinische Status anhand NIHSS durch den Neurologen erhoben. Die Bildgebung, normalerweise eine MRT-Untersuchung, ist innerhalb von 24 bis 48 Stunden geplant, gegebenenfalls noch eine CT-Untersuchung in den darauffolgenden

Tagen. Postinterventionell auftretende Komplikationen wie symptomatische Hämorrhagie oder Pneumonie werden dokumentiert und entsprechend therapiert. Um die langfristigen Ergebnisse beurteilen zu können, erfolgt im Verlauf nach 3 Monaten eine farbkodierte Duplexsonographie der hirnversorgenden Gefäße.

Die Entlassung erfolgt, je nach klinischem Zustand, in einer neurologischen Rehabilitationsklinik.

Diese Dissertation erfasst die postinterventionellen Ergebnisse von der Bildgebung sowie die Komplikationen. Ebenso werden die mRS nach 90 Tagen erfasst. Diese Daten sind aus dem Entlassungsbrief der Rehaklinik oder einer telefonischen Befragung erhoben worden.

3.6. Statistik

Die ermittelten Daten werden in Microsoft Excel 2010 zusammengefasst. Die Datenanalyse und die statistische Auswertung erfolgt mittels SPSS Statistics (V.22, IBM Software, Chicago, Illinois, USA) und Microsoft Excel 2010.

Die Beschreibung quantitativer Daten erfolgt über Häufigkeiten. Als Signifikanztestverfahren findet der Chi-Quadrat-Test in der Version Fischer-Exakt-Test Verwendung. Er wurde eingesetzt um den Einfluss von möglichen Prädiktoren auf das Interventionsergebnis sowie das klinische Ergebnis zu untersuchen.

Qualitative Daten, wie z. B. die Thrombuslänge, die Zeitangaben, der NIHSS und die klinischen Ergebnisse (mRS), wurden durch den Mittelwert und den Median als Lagemaße sowie die Standardabweichung und der Interquartilabstand als Streumaße beschrieben. Zur Überprüfung der Signifikanz fanden je nach Ergebnis der Mann-Whitney-U-Test oder der t-Test für unabhängige Stichproben Anwendung.

Der Wilcoxon-Test wird für abhängige Variablen eingesetzt und dessen Ergebnisse werden im Boxplot dargestellt, zum Vergleich des prä- und postinterventionellen NIHSS-Scores.

Das Signifikanzniveau wurde auf unter 5% für alle Statistiken festgestellt.

4. Ergebnisse

4.1. Angiographische Ergebnisse TICI

4.1.1. TICI

Eine Übersicht zur angiographischen Gefäßsituation liefert die nachfolgende Tabellen 13 und 14.

Tabelle 13: Ausgang-TICI

TICI	Häufigkeit	Prozent
0	97	74,6%
1	24	18,5%
2a	9	6,9%
Gesamt	130	100%

Tabelle 14: Abschluss-TICI

TICI		Häufigkeit		Prozent	
0-2a	0	25	7	19,2%	5,4%
	1		5		3,8%
	2a		13		10%
2b-3	2b	105	26	80,8%	20%
	3		79		60,8%
Gesamt		130		100%	

Wie der Tabelle 13 zu entnehmen ist, zeigen alle Patienten eine TICI 0-2a Rekanalisation präinterventionell auf.

Postinterventionell erreichten 26 Patienten eine TICI 2b Rekanalisation, 79 Patienten eine vollständige TICI 3 Rekanalisation. Daraus ergeben sich 105 Patienten, was 80,8% aller Patienten entspricht. Somit liegt die Rate der erfolgreichen Rekanalisationen bei 80,8%. Das 95%ige Konfidenzintervall für die erfolgreiche Rekanisationsrate liegt zwischen 73,4% und 87,5%.

Die folgende Abbildung 16 zeigt die Ergebnisse der mechanischen Rekanalisation nochmals graphisch.

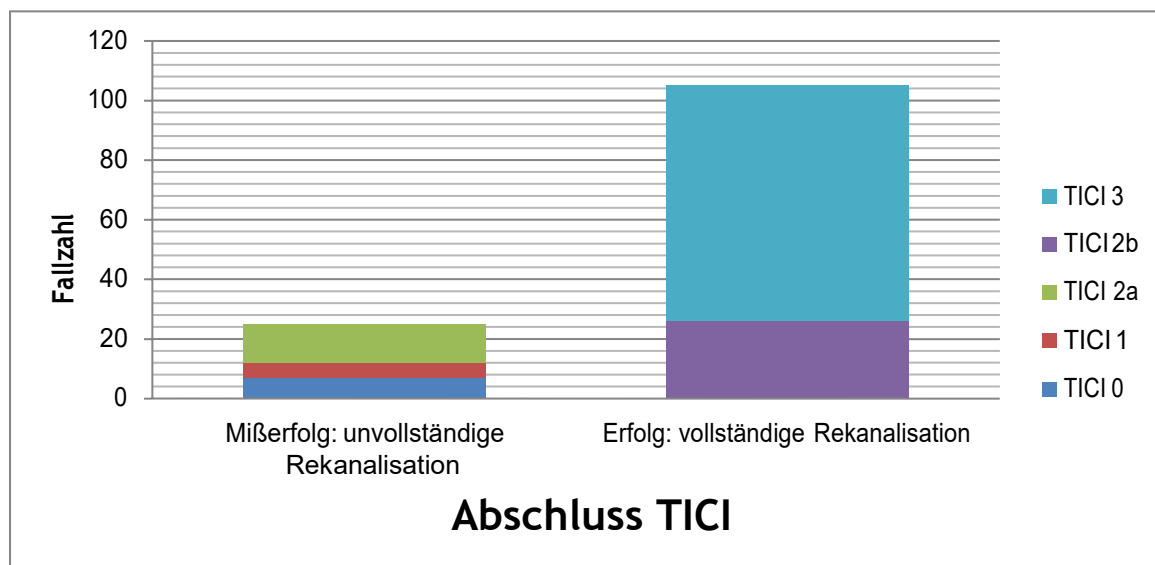


Abbildung 15: Abschluss-TICI

4.1.2. Interventionsinfo; Andere Maßnahmen in der Intervention

Die nachfolgende Tabelle 15 und die Graphik (Abbildung 17) befassen sich mit den wesentlichen Informationen über den Thrombus.

Tabelle 15: Übersicht der proximalen Thrombuslokalisationen

Proximale Thrombuslokalisation		Anzahl Patienten		Prozent	
Vordere Zirkulation	Carotis-T	75	11	57,7%	8,5%
	M1		58		44,6%
	M2		5		3,8%
	A2		1		0,8%
Hintere Zirkulation	V4	55	9	42,3%	6,9%
	BA		41		31,5%
	P1		5		3,8%

Zu 57,7% kommt der Thrombus im vorderen Zirkulationsgebiet vor. Das entspricht 75 Patienten. Bei den anderen 55 Patienten (42,3%) lag die Thrombose im hinteren Zirkulationsgebiet. Wie aus Tabelle 15 ersichtlich wird, kommt die M1-Thrombose am häufigsten vor. Daran leiden 58 Patienten, was 44,6% aller Patienten entspricht. Als zweithäufigste folgt die BA-Thrombose bei 41 Patienten (31,5%). Nur 1 Patient (0,8%) hatte einen A2-Thrombus. Insgesamt fing bei gut der Hälfte aller Patienten der Thrombus von M1 an. Bei einem Drittel fing er von BA an.

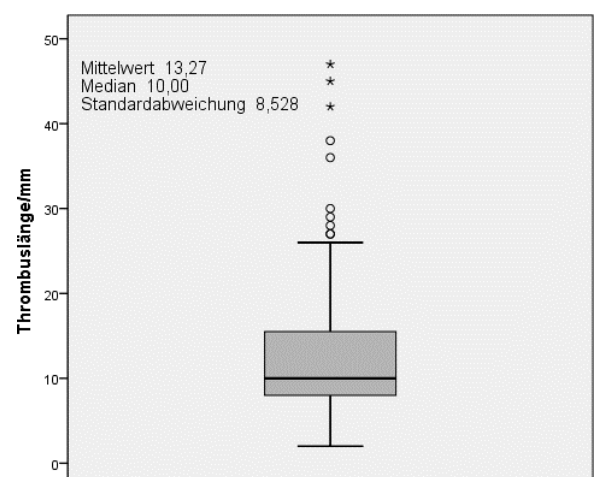
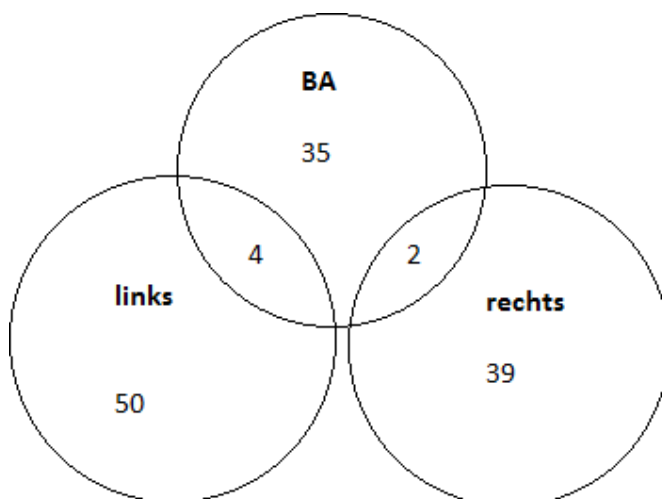


Abbildung 16: Thrombuslokalisation und -länge

links: Thrombuslokalisationsseite; rechts: Thrombuslänge im Boxplot

Wie oben beschrieben, litten 41 Patienten an einer Basilaristhrombose. Diese Zahl liefert auch die Graphik in Abbildung 17. Es wurde auch ersichtlich, dass sich der Thrombus bei 4 Patienten bis in die linke P1 und bei 2 Patienten bis in die rechte P1 fortsetze. Insgesamt trat in 54 Fällen der Thrombus linksseitig auf.

Der Abbildung 17 ist zu entnehmen, dass die Hälfte aller Thrombuslängen zwischen 7 bis 16 mm liegt. Der Mittelwert liegt bei 13 mm.

Die untenstehende Graphik (Abbildung 18) zeigt die Anzahl der eingesetzten Retriever und die Anzahl der Retriever-Durchgänge.

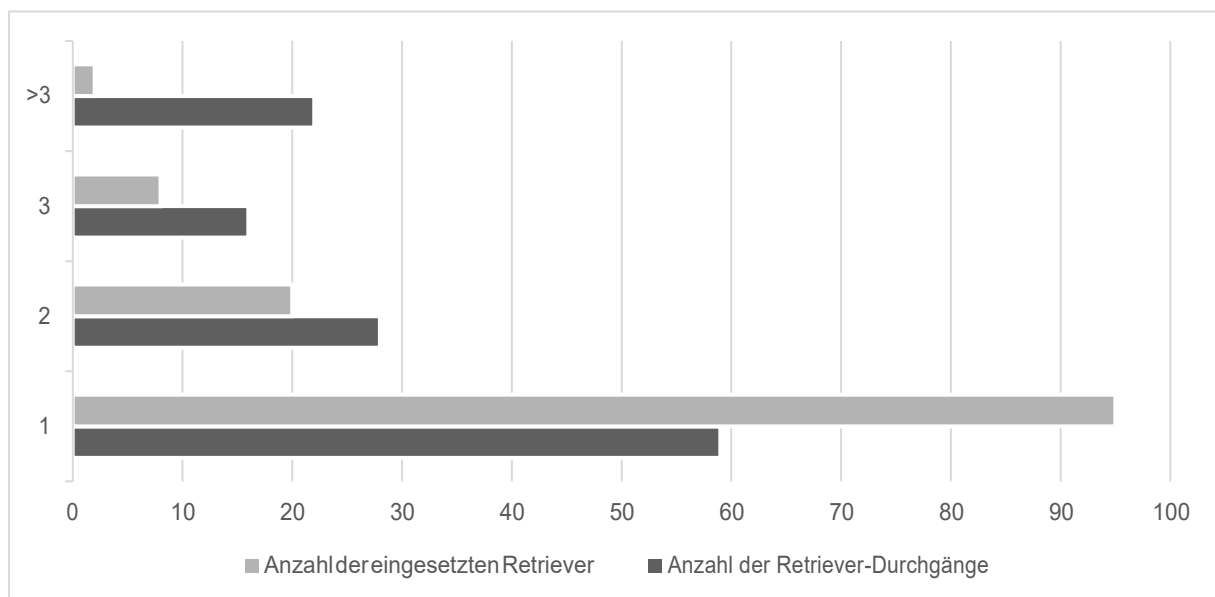


Abbildung 17: Anzahl der eingesetzten Retriever und Retriever-Durchgänge

Von 130 Patienten bekamen 5 Patienten reine Aspiration, sodass nur 125 Patienten hier in der Graphik dargestellt werden. Wie aus der Graphik (Abbildung 18) ersichtlich ist, erfolgte die Rekanalisation bei 59 Patienten (47,2%) beim ersten Retriever-Durchgang. Bei 28 Patienten, was 22,4% des Patientenkollektives entspricht, wurden die Retriever zweimal eingesetzt. Zu beachten ist, dass 22 Patienten mehr als 3 Retriever-Durchgänge bekamen. Da der Retriever mehr als einmal eingesetzt werden kann, liegt die Anzahl der eingesetzten Retriever deutlich unter der Anzahl der Retriever-Durchgänge. Wie in Tabelle 11 unter 3.4.4.6 beschrieben ist, bekam der Hauptanteil der Patienten (95) nur einen Retriever eingesetzt. Aber auch Kombinationen von mehreren Retrievern waren möglich. Nur bei 2 Patienten wurden mehr als 3 Retriever eingesetzt.

Die Zeit zur Leistenpunktion und die Interventionsdauer sind in Tabelle 16 aufgelistet.

Tabelle 16: Übersicht für zeitliche Angaben

	Mittelwert ± Standardabweichung /Minute	Median /Minute	Minimum /Minute	Maximum /Minute	Anzahl der Patienten
Zeit zur Leistenpunktion	272,06±135	227	90	675	82
Interventionsdauer	154,92±76	145	30	431	128

Von allen 130 Patienten sind 2 Bilddaten verloren gegangen, sodass nur bei 128 Patienten die Interventionsdauer dokumentiert wurde. Die Interventionsdauer beschreibt die Zeit von der Leistenpunktion bis zur Aufnahme der Abschlussserie.

Wie in Tabelle 16 beschrieben, liegt der Mittelwert der Interventionsdauer bei 155 Minuten. 68,3% aller Behandlungen wurden zwischen 78 bis 185 Minuten abgeschlossen.

Die Interventionsdauer beschreibt die Zeit vom Hauteinstich bis zur Rekanalisation.

Der Mittelwert dieser Zeit liegt bei 155 Minuten, mit einer Standardabweichung von 76 Minuten. Das heißt, dass die Dauer von 68,3% aller Intervention zwischen 79 und 231 Minuten liegt. Am schnellsten wurde eine Intervention in 30 Minuten abgeschlossen.

Wie in Tabelle 3 unter 3.3.4. beschrieben ist, konnte sich bei 88 Patienten an den Zeitpunkt des Symptomanfangs erinnert werden. Hierbei war bei 4 Patienten dieser Zeitpunkt nicht dokumentiert. (Durch stattgefundene i.v.-Thrombolyse-Therapie konnte festgestellt werden, dass sich diese Patienten an den Symptomanfang erinnern konnten.) Bei 2 Patienten wurden leider nur die Befunde und nicht die DSA-Bilder in Lorenzo gespeichert, sodass die Zeit der Intervention nicht herausgefunden werden konnte. Insgesamt wurde bei 82 Patienten sowohl der Zeitpunkt des Symptombeginns als auch der Zeitpunkt der Leistenpunktion dokumentiert. Daraufhin konnte die Zeit der Leistenpunktion (von Symptombeginn) berechnet werden. Der Mittelwert lag bei 272 Minuten, also 4,5 Stunden. Zwischen der 137. und 407. Minute fangen 68,3% aller Intervention an, was 56 Patienten entspricht. Zusammengefasst dauerte es im UKJ durchschnittlich 4,5 Stunden bis zur Leistenpunktion. Zwei Drittel der Intervention wurden zwischen der 2. bis 7. Stunde begonnen.

4.1.3. Einfluss möglicher Prädiktoren auf das TICl

Im Folgenden sollte überprüft werden, ob Baseline Patientencharakter, Begleiterkrankungen, Thrombuscharakter, Zeit der Intervention und Interventionsablauf einen Einfluss auf die Interventionsergebnisse haben. Hierfür wurden je nach

Variableneigenschaft der Chi-Quadrat-Test in der Version des Fische-Exakten-Test sowie je nach Ergebnis der Mann-Whitney-U-Test eingesetzt.

In nachstehender Tabelle 17 sind die Ergebnisse zusammengefasst.

Tabelle 17: Mögliche Prädiktoren auf Rekanalisationsergebnisse

	Gesamt (n=130)	TICI 0-2a (n=25)	TICI 2b-3 (n=105)	p
Baseline Patientencharakter				
Geschlecht/weiblich (n, %)	49(37,7%)	13(52%)	36(34,3%)	0,100
Alter/Mittelwert	64,66	64,67	64,65	0,996
Begleiterkrankung/Risikofaktor				
VHF (n, %)	49(37,7%)	9(36%)	40(38,1%)	0,846
Hypertonie (n, %)	80(61,5%)	17(68%)	63(60%)	0,460
Diabetes Mellitus (n, %)	25(19,2%)	6(24%)	19(18,1%)	0,337
Hypercholesterinämie (n, %)	15(11,5%)	3(12%)	12(11,4%)	0,584
Nikotinabusus (n, %)	22(16,9%)	5(20%)	17(16,2%)	0,421
Alkoholabusus (n, %)	11(8,5%)	3(12%)	8(7,6%)	0,356
VSD/PFO (n, %)	13(10,0%)	1(4%)	12(11,4%)	0,240
Adipositas (n, %)	16(12,3%)	4(16%)	12(11,4%)	0,369
KHK (n, %)	21(16,2%)	4(16%)	17(16,2%)	0,625
Z. n. Schlaganfall/TIA (n, %)	32(24,6%)	8(32%)	24(22,9%)	0,340
PAVK (n, %)	7(5,4%)	0(0%)	7(6,7%)	0,215
Präinterventionell				
i.v.-Lyse (n, %)	62(47,1%)	11(44%)	51(48,6%)	0,681
Unklares Zeitfenster (n, %)	42(32,3%)	12(48%)	30(28,6%)	0,062
NIHSS (Median, range)	13(0 bis 35)	13(3 bis 28)	12(0 bis 35)	0,396
Thrombuscharakter				
vordere Zirkulation	75(57,7%)	14(56%)	61(58,1%)	0,848
Thrombuslänge/mm /Mittelwert	13,27	14,33	12,88	0,452
Interventionszeit/min				
Zeit zur Leistenpunktion/Anzahl	82	11	71	
Mittelwert	272,06	206,27	282,25	0,008
Interventionsdauer/Mittelwert	154,92	200,16	143,94	0,001
Behandlungsmaßnahme				
reine Aspiration (n, %)	25(19,4%)	6(24%)	19(18,3)	0,345
Retriever (n, %)	125(96,2%)	23(92%)	102(97,1%)	0,245

number of maneuver/Mittelwert	2,37	3,78	2,05	0,012
number of device/Mittelwert	1,34	1,52	1,29	0,299
Behandlung / Besonderheit im Interventionsablauf				
ASS i.v. 500mg (n, %)	16(12,3%)	5(20%)	11(10,5%)	0,166
Tirofiban (n, %)	23(17,7%)	6(24%)	17(16,2%)	0,258
i.a.-Lyse (n, %)	9(6,9%)	4(16%)	5(4,8%)	0,069
Stent/PTA (n, %)	29(22,3%)	7(28%)	22(21%)	0,447

* Graue Markierungen heben ein signifikantes Ergebnis hervor.

Wie aus Tabelle 17 ersichtlich ist, haben Alter, Geschlecht, Risikofaktoren, Begleiterkrankungen und präinterventionelle Maßnahmen und klinischer Charakter (NIHSS) keinen signifikanten Einfluss auf die Interventionsergebnisse. Auch der Thrombuscharakter und die Behandlungsmaßnahmen haben keinen Einfluss auf die Interventionsergebnisse. 32% der Patienten mit TICI 0-2a Rekanalisation (8 Patienten) hatten einen Schlaganfall oder TIA in ihrer Vorgeschichte, und circa 23% der Patienten mit TICI 2b-3 Rekanalisation (24 Patienten) hatten ebenso diese Vorgeschichte. Dieser Unterschied ist aber nicht signifikant ($p=0,340$).

Lediglich in der Zeit unterscheiden sich die beiden Gruppen. Die TICI 2b/3-Gruppe brauchte eine kürzere Zeit bei der Intervention. Der Mittelwert liegt hier bei 144 Minuten. Im Gegensatz dazu brauchte die TICI 0-2a-Gruppe 200 Minuten. Das ist gut nachvollziehbar, denn je schwerer die Rekanalisation erreicht werden kann, desto länger brauchen die Neuroradiologen. Dieses Ergebnis ist auf 0,05 Niveau mit einem $p=0,001$ statistisch signifikant, genauso wie die Anzahl von Aspirationsmanövern (3,78 gegenüber 2,95, $p=0,012$).

Es zeigt sich ein deutlicher Unterschied beider Gruppen bezüglich der Zeit zur Leistenpunktion. Die mittlere Dauer von Symptombeginn bis zur Leistenpunktion beträgt bei Patienten mit TICI 0-2a Rekanalisation 206 Minuten, deutlich weniger als bei Patienten mit TICI 2b-3 Rekanalisation (282 Minuten). Dieser Unterschied stellt eine Signifikanz dar ($p=0,008<0,05$).

4.2. Komplikationen

4.2.1. Komplikationen

Wie es unter 3.5. beschrieben ist, bekommen die Patienten innerhalb der ersten 48 Stunden post interventionem eine Bildgebung. Hierdurch konnten mögliche intrazerebrale Blutungen (ICH), subarachoidale Blutungen (SAB) und Hirnödeme diagnostiziert werden.

Laut Schwaiger, Kober et al. wird eine Embolisation in einem neuen Territorium, ein Vasospasmus, eine Gefäßperforation und -dissektion sowie eine fokale oder diffuse SAB als interventionsrelevante Komplikation definiert. (Schwaiger, Kober et al. 2014) Die Schlaganfallrelevante Hämorrhagie wurde nach ECASS2-Studien definiert, wie nachfolgend beschrieben wird. Die Hämorrhagische Transformation Typ 1 (HT1) kommt vor, wenn kleine petechiale Blutungen entlang dem Infarkttrand auftreten, Typ 2 (HT2) wird durch eine konfluierende Blutung im Infarktbereich gekennzeichnet. Eine parenchymatöse Blutung (parenchymal hematoma) Typ I (PH1) präsentiert sich als ein oder mehrere Hämatome in $\leq 30\%$ des Infarktgebietes mit einer milden raumfordernden Wirkung. Die PH2 (parenchymatöse Blutung Typ 2) kommt vor, wenn die Hämatome in mehr als 30% vorhanden sind. Nur bei einer PH2 kommt es zu einer klinischen Verschlechterung, welche die Prognose beeinträchtigt. (Berger, Fiorelli et al. 2001)

Nicht alle Blutungen sind klinisch relevant. Eine klinisch relevante Blutung wird als symptomatische intrazerebrale Hämorrhagie (SICH) bezeichnet. Die SICH entspricht der ECASS2-Definition und bezeichnet eine intrazerebrale Blutung mit klinischer Verschlechterung, was sich in einer Steigerung der NIHSS von 4 oder mehr als 4 Punkten darstellen kann. (Hacke, Kaste et al. 1998, Kang, Hwang et al. 2011, Berger, Fiorelli et al. 2001)

Mögliche Komplikationen, die im NITS-Aufenthalt auftreten können, umfassen die Pneumonie, technische Komplikationen bei der Leistenpunktion, wie zum Beispiel ein Aneurysma spurium oder Hämatom der Punktionsstelle, neurologische Störungen wie zum Beispiel Krampfanfälle, postoperatives Delir und kardiovaskuläre Komplikationen wie zum Beispiel hypertensive Entgleisung, Myokardinfarkt oder Herzrhythmusstörungen. Die Pneumonie wurde im UKJ empfehlungsgerecht mit Piperacillin/Tazobactam für 7 Tage behandelt.

In nachfolgender Tabelle 18 wurden alle auftretenden Komplikationen zusammengefasst.

Tabelle 18: Komplikationen peri- und postinterventionell

Intervention-relevante Komplikation	Anzahl	Prozent
Embolisation in neuem Territorium	0	0
Vasospasmus mit Nimodipin-Behandlung	7	5,4%
Akzidentelle Perforation mit Coil-Versorgung	6	4,6%
relevante Dissektion mit Stent-Versorgung	4	3,1%

SAB	gesamt	17	13,1%
	Fokal	10	7,7%
	Diffus	7	5,4%
Stroke-relevante Komplikation			
ICH	gesamt	41	31,6%
	HT 1	14	10,8%
	HT 2	10	7,7%
	PH 1	11	8,5%
	PH 2	6	4,6%
SICH		12	9,2%
Neurologie-ITS-Aufenthalt relevante Komplikation			
Reanimation		1	0,8%
Pneumonie		35	26,9%
Sterben vor Entlassung		28	21,5%

Der Tabelle 18 ist zu entnehmen, dass keine Infarkte in neuem Territorien auftraten. Es kam bei 7 Interventionen (5,4%) zum Vasospasmus, die eine intraarterielle Nimodipinbehandlung erforderten. Bei 6 Patienten (4,6%) zeigte sich während der Intervention eine akzidentelle Perforation, die in der gleichen Sitzung mit einem Coil versorgt wurde. Eine hämodynamisch relevante Dissektion trat in 4 Fällen (3,1%) auf und wurde mit einem Stent versorgt. 10 Patienten, was 7,7% entspricht, entwickelten eine fokale subarachnoidale Blutung im Verlauf, die post interventionem durch Bildgebung diagnostiziert wurde, und 7 Patienten (5,4%) entwickelten diffuse subarachnoidale Blutungen.

Nach Einteilung laut ECASS-Studie gibt es 14 Patienten (10,8%) mit einer kleinen petechialen Blutung (HT1) und 10 Patienten (7,7%) mit größer konfluierenden Blutung (HT2). Gleichzeitig zeigten 11 Patienten (8,5%) eine kleine parenchymatöse Einblutung mit milder raumfordernder Wirkung (PH1) und 6 Patienten (4,6%) mit größeren Hämatomen mit signifikanter raumfordernder Wirkung (PH2). Insgesamt kam es bei 41 Patienten zu ICH, was gut 30% entspricht. 10 Patienten hatten sowohl eine ICH als auch eine SAB.

12 Patienten zeigten bei einer Blutung (SAB / PH / HT) eine klinische Verschlechterung. Von denen werden die Blutungsmuster im späteren Abschnitt weiter diskutiert. Daraus resultiert einer SICH-Rate von 9,2%.

Von allen im letzten Abschnitt beschriebenen Komplikationen trat lediglich die Pneumonie auf. Darunter litten 35 Patienten, was 26,9% entspricht. Ein Patient (0,8%) musste wegen Kontrastmittelallergie reanimiert werden. Die Sterblichkeit innerhalb des NITS-Aufenthalts beträgt 21,5%, was 28 Patienten entspricht.

4.2.2. TICI Einfluss auf die Komplikationen

Im Folgenden wird geprüft, ob es einen Unterschied beider Gruppen mit unterschiedlichem Rekanalisationsergebnis gab. Hierfür wird der Chi-Quadrat-Test in der Version Exakter Test nach Fisher eingesetzt. Die Ergebnisse sind in der nachstehenden Tabelle 19 zusammengefasst.

Tabelle 19: Einfluss der Rekanalisation auf die Komplikationen

Intervention-relevante Komplikation	Gesamt (n=130)	TICI 0-2a (n=25)	TICI 2b-3 (n=105)	p
Vasospasmus mit Nimodipin-Behandlung (n, %)	7(5,4%)	2(8%)	5(4,8%)	0,404
Akzidentelle Perforation mit Coil-Versorgung (n, %)	6(4,6%)	1(4%)	5(4,8%)	0,675
relevante Dissektion mit Stent-Versorgung (n, %)	4(3,1%)	1(4%)	3(2,9%)	0,579
SAB (n, %)	17(13,1%)	4(16%)	13(12,4%)	0,42
Stroke-relevante Komplikation				
ICH (n, %)	41(31,5%)	11(44%)	30(28,6%)	0,107
SICH (n, %)	12(9,2%)	3(12%)	9(8,6%)	0,416
Neurologie-ITS-Aufenthalt relevante Komplikation				
Pneumonie (n, %)	35(26,9%)	8(32%)	27(25,7%)	0,343
Sterben vor Entlassung (n, %)	28(21,5%)	7(28%)	21(20%)	0,267

Aus der Tabelle 19 ist zu entnehmen, dass die Prozentzahl in beiden Gruppen bei Intervention-relevanten Komplikationen ähnlich ist. Vasospasmus, Perforation und Dissektion traten weniger als 5% auf. SAB wurde bei 17 Patienten diagnostiziert, was 13,1% entspricht. Dieses Verteilungsmuster bleibt in beiden Gruppen nahezu identisch. Bei gut 30% Patienten zeigt sich in der Bildgebung eine ICH, was dem Summenergebnis von 44% in der TICI 0-2a Gruppe und 28,6% in der TICI 2b-3 Gruppe entspricht. Mit $p=0,107>0,05$ ist dieser Unterschied in beiden Gruppen nicht statistisch signifikant. 12 Patienten litten an einer symptomatischen intrazerebralen Hämorrhagie (SICH), was 9,2% aller Patienten entspricht. Diese Prozentzahl von beiden Gruppen ist ähnlich.

Das Gleiche gilt auch für die Pneumonie. 27% der Patienten litten an Pneumonie während des Neurologie-ITS-Aufenthalts. Die Mortalität vor der Entlassung unterschied sich in beiden Gruppen. In der TICI 0-2a Gruppe beträgt die Mortalität 28%, was 7 Patienten entspricht. In der TICI 2b-3 Gruppe liegt die Mortalität bei 20%, was 21 Patienten entspricht. Es gibt gut 10% Unterschied in beiden Gruppen. Mit $p=0,267>0,05$ ist dieser Unterschied nicht statistisch signifikant.

Zusammengefasst und hinsichtlich der Komplikationen zeigen beiden Gruppen keinen Unterschied.

4.3. Langzeitige klinische Ergebnisse: mRS 3 Monate

4.3.1. mRS

Wie unter 3.5. beschrieben ist, werden die Alltagsfunktionen der Patienten 3 Monate nach dem Schlaganfall anhand der Modified Ranking Scale (mRS) zusammengefasst. Ein gutes neurologisches Ergebnis definiert sich als $mRS \leq 2$ 90 Tage nach Schlaganfall oder eine NIHSS-Reduktion von 10 Punkten bei Patienten mit präinterventioneller $mRS > 2$. Die Mortalität definiert sich als Sterben innerhalb der 90 Tage nach Schlaganfall. Die 70 erhobenen mRS werden in nachfolgender Graphik (Abbildung 19) zusammengefasst.

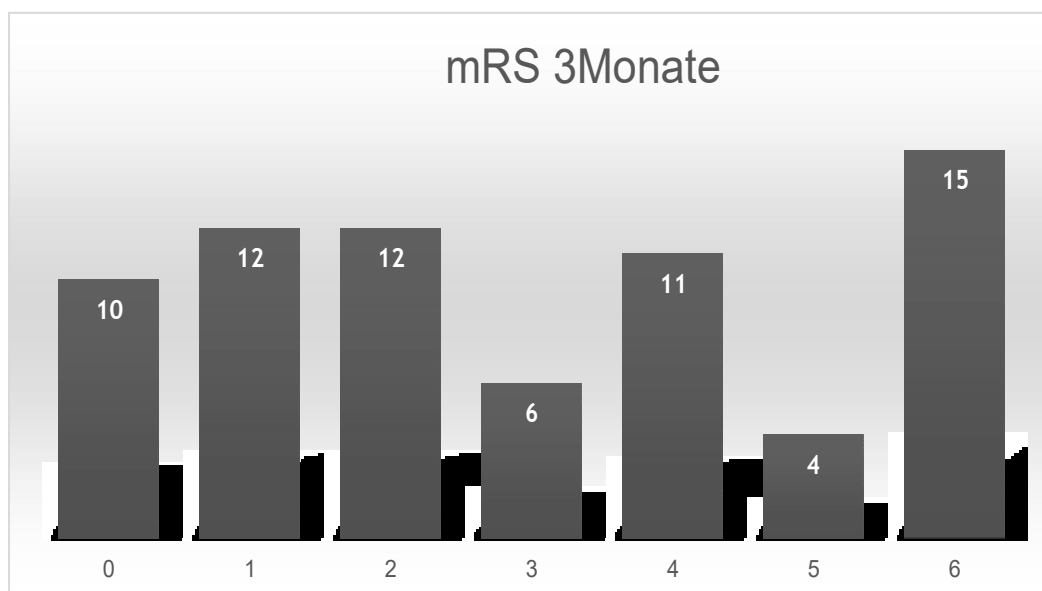


Abbildung 18: Graphische Darstellung der mRS nach 3 Monate

Wie aus der Abbildung ersichtlich ist, haben 15 von 70 Patienten eine mRS von 6. Somit beträgt die Mortalität 21,4%. 10 Patienten haben zum Zeitpunkt der 3 Monate nach dem Schlaganfall keinerlei Symptome, sodass die mRS 0 entspricht. 12

Patienten haben keine relevanten Beeinträchtigungen, und können trotz gewisser Symptome Alltagsaktivitäten verrichten. Weitere 12 Patienten haben leichte Beeinträchtigungen und können sich ohne Hilfe versorgen, sind aber im Alltag eingeschränkt. Wie in 3.2.1 beschrieben ist, gab es 3 Patienten mit präinterventioneller mRS von 4 Punkten. 2 Patienten verstarben innerhalb von 3 Monaten. Der andere Patient hat nach 3 Monaten eine mRS von 5 Punkten und eine NIHSS-Reduktion von 23 auf 17 Punkte. Diese Reduktion war aber weniger als die vordefinierten 10 Punkte. Deshalb wurde dieser Patient noch als schlechtes neurologisches Langzeitergebnis gekennzeichnet. Patienten mit guten neurologischen Langzeitergebnissen summieren sich wie folgt $10+12+12=34$, was 48,6% des Patientenkollektives entspricht. Zusammengefasst haben 48,6% aller Patienten ein gutes neurologisches Langzeitergebnis. Die restlichen Patienten überlebten den Schlaganfall mit erheblichen Beeinträchtigungen, oder das Überleben war nicht möglich.

4.3.2. TICI Einfluss auf mRS und Mortalität

Im Folgenden soll geprüft werden, ob es einen Unterschied im Langzeitergebnis bei beiden Gruppen mit unterschiedlichem Rekanalisationsergebnis gibt.

Hierfür wurde der Chi-Quadrat-Test in der Version Exakter Test nach Fisher eingesetzt, um die unterschiedliche Verteilung der NIHSS beider Gruppen zu prüfen. In nachfolgender Tabelle 20 sind die Ergebnisse zusammengefasst.

Tabelle 20: Einfluss der Rekanalisation auf die Langzeitergebnisse

	Gesamt (n=70)	TICI 0-2a (n=9)	TICI 2b-3 (n=61)	p
Gutes neurologische Outcome (mRS 3Monate \leq 2)	34(48,6%)	2(22,2%)	32(52,5%)	0,089
3-Monats-Mortalität	15(21,4%)	3(33,3%)	12(19,7%)	0,294
mRS 3Monate \leq 1	22(31,3%)	0	22(36%)	0,026

■ Graue Markierung hebt ein signifikantes Ergebnis hervor.

Wie oben beschrieben und der Tabelle zu entnehmen ist, zeigt dieses bei 48,6% ein gutes neurologisches Outcome, nämlich mRS 3 Monate \leq 2, was 34 von 70 Patienten entspricht. Davon haben 2 Patienten einen TICI-Score von 0-2a, eine unvollständige Rekanalisation. Diese beträgt 22% der TICI 0-2a-Gruppe. Von der Gruppe mit gutem Rekanalisationsergebnis, TICI 2b-3, haben 53% der Patienten ein gutes neurologisches Outcome. Hierbei zeigt sich eine Differenz von 30%. Aber mit $p=0,089$ ist dieser Unterschied auf 0,05 Niveau nicht statistisch signifikant.

Ebenso verhält es sich bei der Mortalität. Die 90-Tage-Mortalität von der TICI 0-2a Gruppe liegt bei 33.3% und von der TICI2b-3 Gruppe bei 20%. Mit $p>0,05$ ist dieser Unterschied ebenso nicht statistisch signifikant.

Die Anzahl der Patienten mit exzellentem neurologischen Outcome nach 30 Tagen, nämlich Patienten ohne Symptome oder ohne relevante Beeinträchtigung im Alltag ($mRS \leq 1$), beträgt 22. All diese 22 Patienten haben eine erfolgreiche Rekanalisation (TICI 2b/3). Keiner der Patienten mit einer TICI 0-2a Rekanalisation erreichte diese Ergebnis. Mit $p=0,026$ zeigt sich auch eine Signifikanz bezüglich dieses Unterschiedes.

Um die Verteilung der mRS genauer zu analysieren, wird die mRS der jeweiligen Gruppen in nachfolgender Abbildung 20 zusammengefasst. Der Mann-Whitney-U-Test wurde eingesetzt, um die Verteilung der mRS in beiden Gruppen zu vergleichen.

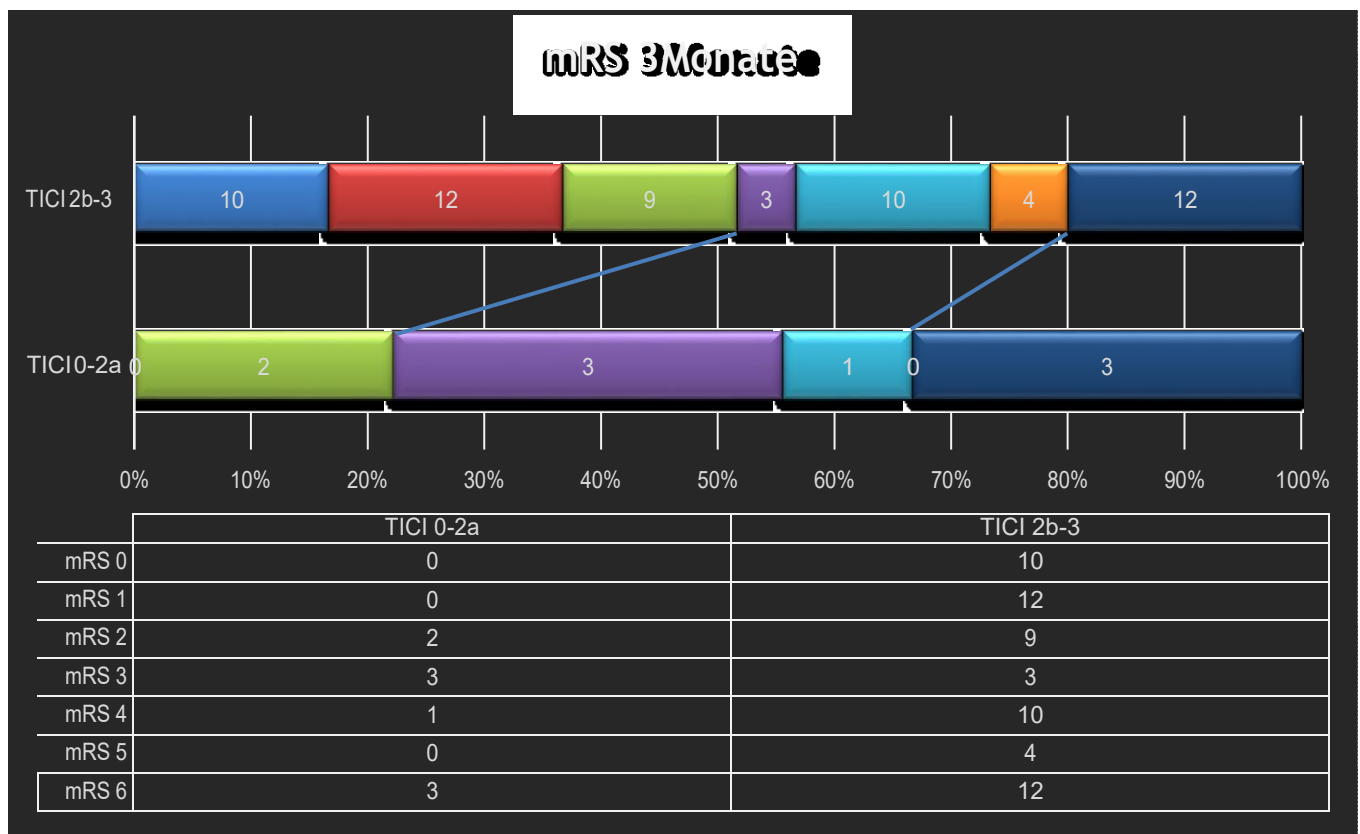


Abbildung 19: mRS-Verteilung nach 3 Monaten bezüglich Rekanalisationsgrad

Der Abbildung 20 ist zu entnehmen, dass es einen deutlichen Unterschied der mRS beider Gruppen gibt. Wie im letzten Abschnitt beschrieben ist, erreichte kein Patient in der Gruppe mit TICI 0-2a Rekanalisation mRS 0 und 1. Lediglich 2 Patienten hatten ein mRS von 2, was 22% dieser Gruppe entspricht. Die 2 Patienten hatten ein gutes neurologisches Outcome. 3 Patienten hatten ein mRS von 6. Diese Patienten sind

innerhalb von 90 Tagen verstorben. Im Gegensatz dazu hatten 10 Patienten der TICI 2b-3-Gruppe einen mRS von 0 und die Patientenanzahl mit einem mRS von 1 beträgt 12. Dies entspricht 36% dieser Gruppe. Dazu kommen noch 9 Patienten mit einem mRS von 2. Diese summieren sich zu 52,5%. 3 Patienten haben einen mRS von 3. Die Patientenanzahl mit mRS von 4 beträgt 10. Diese Patienten haben eine hochgradige Beeinträchtigung und können weder laufen noch sich selber pflegen. 4 Patienten hatten einen mRS von 5. Diese waren ständig bettlägerig. 12 Patienten hatten einen mRS von 6. Diese Patienten waren verstorben innerhalb der ersten 90 Tage. Hierbei beträgt die Mortalität 19,7%.

Anhand der Abbildung 20 ist deutlich eine unterschiedliche Verteilung zu erkennen. Setzt man den Mann-Whitney-U-Test zur Prüfung der Signifikanz ein, erhält man ein p von 0,130. Da p größer als 0,05 ist, ist der Unterschied, den Abbildung 20 präsentiert, nicht statistisch signifikant.

Zusammengefasst und hinsichtlich des langzeitneurologischen Outcomes zeigen beide Gruppen keinen statistischen Unterschied.

4.3.3. Statistischer Zusammenhang möglicher Prädiktoren auf das langzeit-klinische Ergebnis

Im folgenden Abschnitt wird überprüft, ob der Patientencharakter, die Begleiterkrankungen, der Thrombuscharakter, die Zeit bis zur Intervention, die Behandlungsmaßnahmen sowie die Komplikationen unterschiedlicher Art einen Einfluss auf das Langzeitergebnis haben. Hier wurde je nach Variableneigenschaft der Chi-Quadrat-Test in der Version des Fische-Exakten Test für die quantitativen Variablen sowie der Mann-Whitney-U-Test für qualitative Variablen eingesetzt.

In nachstehender Tabelle 21 sind die Ergebnisse zusammengefasst.

Tabelle 21: Mögliche Prädiktoren auf langzeitklinische Ergebnisse

	Gesamt N=70	mRS ≤2 n=34	mRS >2 n=36	p
Patientencharakter				
Geschlecht/weiblich (n, %)	20(28,6%)	10(29,4%)	10(27,8%)	0,880
Alter/Mittelwert	64,98	63,57	66,31	0,029
Begleiterkrankung				
VHF (n, %)	24(34,3%)	11(32,4%)	13(36,1%)	0,741
Hypertonie (n, %)	43(61,4%)	18(52,9%)	25(69,4%)	0,156

Diabetes Mellitus (n, %)	10(14,3%)	3(8,8%)	7(19,4%)	0,308
Hypercholesterinämie (n, %)	9(12,9%)	6(17,6%)	3(8,3%)	0,300
Nikotinabusus (n, %)	13(18,6%)	8(23,5%)	5(13,9%)	0,300
Alkoholabusus (n, %)	8(11,8%)	4(11,8%)	4(11,1%)	1,000
VSD/PFO (n, %)	12(17,1%)	7(20,6%)	5(13,9%)	0,457
Adipositas (n, %)	9(12,9%)	7(20,6%)	2(5,6%)	0,080
KHK (n, %)	13(18,6%)	6(17,6%)	7(19,4%)	0,847
Z.n.Stroke/TIA (n, %)	16(22,9%)	5(14,7%)	11(30,6%)	0,114
PAVK (n, %)	4(5,7%)	2(5,9%)	2(5,6%)	0,671
Präinterventionelle Maßnahme/Charakter				
iv.-Lyse (n, %)	36(51,4%)	18(52,9%)	18(50,0%)	0,806
Unklares Zeitfenster (n, %)	19(27,1%)	8(23,5%)	11(30,6%)	0,509
NIHSS (Median, range)	13(0 to 35)	10(0 to 26)	16,5 (2 to 35)	0,007
Thrombuscharakter				
vordere Zirkulation	37(52,9%)	18(52,9%)	19(52,8%)	0,589
Thrombuslänge/mm /Mittelwert	12,73	12,71	12,75	0,983
Zeitliche Angabe				
Zeit zur Leistenpunktion/Anzahl	N=47	N=24	N=23	0,534
Mittelwert	278,51	256,75	291,83	
Interventionsdauer/min	N=69	N=33	N=36	0,007
/Mittelwert	141,96	120,33	161,78	
Behandlungsmaßnahme				
reine Aspiration (n, %)	18(26,1%)	9(26,5%)	9(25,7%)	0,580
Retriever (n, %)	65(92,9%)	32(94,1%)	33(91,7%)	0,528
number of maneuver /Mittelwert	2,49	1,97	3,00	0,032
number of device /Mittelwert	1,40	1,22	1,58	0,045
ASS i.v. 500mg (n, %)	3(4,3%)	1(2,9%)	2(5,6%)	0,522
Tirofiban (n, %)	4(5,7%)	1(2,9%)	3(8,3%)	0,329
i.a.-Lyse (n, %)	1(1,4%)	0(0%)	1(2,8%)	0,514
Stent /PTA (n, %)	15(21,4%)	7(20,6%)	8(22,2%)	0,868
Intervention-relevante Komplikation				
Vasospasmus mit Nimodipin- Behandlung (n, %)	2(2,9%)	0(0%)	2(5,6%)	0,261
Akzidentelle Perforation mit Coil- Versorgung (n, %)	2(2,9%)	1(2,9%)	1(2,8%)	0,739

relevante Dissektion mit Stent-Versorgung (n, %)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	
SAB (n, %)	3(4,3%)	1(2,9%)	2(5,6%)	0,522
Stroke-relevante Komplikation				
ICB (n, %)	22(31,4%)	8(23,5%)	14(38,9%)	0,130
SICH (n, %)	3(4,3%)	0(0%)	3(8,3%)	0,130
Neurologie-ITS-Aufenthalt relevante Komplikation				
Pneumonie (n, %)	21 (30%)	2(5,9%)	19(52,8%)	0,000
Interventionsergebnisse				
TICI-Erfolg (n, %)	61(87,1%)	22(94,1%)	29(80,6%)	0,089

* Graue Markierungen heben signifikante Ergebnisse hervor.

Den Ergebnissen aus der Tabelle 21 ist zu entnehmen, dass das Geschlecht, die Begleiterkrankungen sowie der Thrombuscharakter keinen Einfluss auf das Langzeitergebnis aufzeigen. Auch die präinterventionell erfolgte i.v.-Thrombolyse-Therapie und die zusätzlichen Behandlungsmaßnahmen während der Intervention haben keinen Einfluss auf die Interventionsergebnisse.

Jedoch zeigt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter ($p=0,029$), der NIHSS ($p=0,007$) und der mRS. Das mittlere Alter der Patienten mit funktioneller Unabhängigkeit ($mRS \leq 2$) beträgt 63,5 Jahre, jünger als das mittlere Alter von 66 für Patienten mit $mRS > 2$. Die NIHSS von Patienten mit gutem neurologischem Outcome liegt zwischen 0 und 26, deren Median ist 10. Im Gegensatz dazu liegt der NIHSS-Bereich von Patienten mit schlechtem neurologischen Outcome zwischen 2 und 35, deren Median ist 16,5. Patienten mit niedrigerem NIHSS hatten tendenziell ein besseres Langzeitergebnis.

Wie aus der Tabelle 21 ersichtlich ist, unterscheidet sich der Anteil der Patienten mit unklarem Zeitfenster in beiden Gruppen nicht. Bei Patienten mit gutem neurologischem Outcome brauchte man eine relativ kurze Zeit für die Intervention, im Gegensatz zu Patienten mit schlechtem neurologischem Outcome. Dieser Unterschied (120 gegenüber 161 Minuten) hebt eine Signifikanz hervor ($p=0,007$). Es zeigt sich auch ein Unterschied in der Zeit von Symptombeginn bis zur arteriellen Punktion. Es dauerte im Mittel gut viereinhalb Stunden (256 Minuten) vom Symptombeginn bis zum Beginn der Intervention bei Patienten mit gutem neurologischem Outcome. Im Gegensatz dazu brauchten man bei Patienten mit einer $mRS > 2$ gut 5 Stunden (291 Minuten). Aber dieser Unterschied ist nicht signifikant ($p=0,534$). Sozusagen

beeinflusste die Zeit vom Symptom-Onset bis zur Intervention nicht das Langzeitergebnis.

Es ist signifikant, dass Patienten mit gutem neurologischem Outcome eine relativ geringer Anzahl von Stent-Retrievern und von Retrievermanövern benötigte (1,22 vs. 1,58, $p=0,045$ und 1,97 vs. 3,00, $p=0,032$). Die Rekanalisation in dieser Gruppe war einfacher zu erreichen.

Sowohl die interventionsrelevanten Komplikationen als auch die Stroke-relevanten Komplikationen hatten keinen signifikanten Einfluss auf das langzeitige neurologische Ergebnis. Es zeigt sich aber ein signifikanter Einfluss durch die NITS-Aufenthalt relevanten Komplikationen und die Pneumonie ($p=0,000$) auf das Langzeitergebnis.

4.4. Darstellung der Interventions- und langzeitklinische Ergebnisse von Patientensubgruppen

4.4.1. 6-Stunden-Zeitfenster

Anhand der Zeit von Symptombeginn bis zur Leistenpunktion konnten die Patienten in 2 Gruppen unterteilt werden. Als Trennpunkt werden 6 Stunden (=360 Minuten) genommen, die sich als die übliche obere Zeitgrenze in den meisten Studien darstellt. (Berkhemer, Fransen et al. 2015, Campbell, Mitchell et al. 2015, Saver, Goyal et al. 2015) Mittels Chi-Quadrat-Test in der Version des Exakten Tests nach Fischer wurden die möglichen relevanten Ergebnisunterschiede beider Gruppen untersucht. Die Ergebnisse werden in nachstehender Tabelle 22 zusammengefasst.

6 Patienten bekamen eine i.v.-Thrombolyse in peripheren Krankenhäusern, sodass der genaue Symptombeginn nicht dokumentiert wurde.

Tabelle 22: Baseline-Patientencharakter und Ergebnisse bezüglich 6-Stunden-Patientensubgruppe

	Gesamt N=82	≤6 Stunden n=65	> 6Stunden n=17	p
Patienten-/Behandlungsbezogene Faktor				
Alter/ Mittelwert	66,9	67,4	64,4	0,391
NIHSS (Median, range)	13 (0 bis 30)	14 (2 bis 30)	7 (0 bis 24)	0,001
vordere Zirkulation	52(63,4%)	44(67,7%)	8(47,1%)	0,116
Thrombuslänge/mm/Mittelwert	13,06	13,60	10,88	0,215
i.v.-Lyse (n, %)	56(68,3%)	49(75,4%)	7(41,2%)	0,007
Interventionsergebnisse				
TICI-Erfolg (n, %)	71(86,6%)	54(83,1%)	17(100%)	0,064

Interventionsdauer / min/ Mittelwert	154,92	150,72	135,47	0,470
Stroke-relevante Komplikation				
SICH (n, %)	10(12,2%)	8(12,3%)	2(11,8%)	0,659
Langzeitige klinische Ergebnisse		n=37	n=10	
3-Monats-mRS-Erfolg (n, %)	24(51,1%)	18(48,6%)	6(60%)	0,391
3-Monats-Mortalität (n, %)	9(19,1%)	8(21,6%)	1(10%)	0,375

* Graue Markierungen heben signifikante Ergebnisse hervor.

Den Informationen der Tabelle 22 ist zu entnehmen, dass es keinen Unterschied im Patientenalter, der Thrombuslokalisation und -länge gibt. Patienten innerhalb des 6-Stunden-Zeitfensters hatten einen signifikant höheren NIHSS-Score als Patienten außerhalb dieses Zeitfensters (Median: 14 gegenüber 7, $p=0,001$). 75% der Patienten innerhalb des 6-Stunden-Zeitfensters haben eine i.v.-Thrombolyse bekommen. Im Gegensatz dazu lag die iv.-Thrombolyse-Rate bei Patienten außerhalb des Zeitfensters bei 41% ($p=0,07$), signifikant niedriger.

In den beiden Gruppen konnten ähnliche Interventionsergebnisse erreicht werden ($p=0,064$). Die TICI 2b/3-Rekanalisationsrate lag jeweils bei 83% von Patienten innerhalb des 6-Stunden-Zeitfensters (54 von 65 Patienten) und bei 100% von Patienten außerhalb des Zeitfensters (17 von 17 Patienten). Die mittlere Interventionsdauer war auch ähnlich (150 gegenüber 135 Minuten, $p=0,470$).

Die Prozentzahl der SICH war ähnlich in beiden Gruppen (12,3% gegenüber 11,8%; $p=0,659$). Bezüglich der Langzeitergebnisse zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied im 3-Monats-neurologischem Outcome (Mrs ≤ 2) (48,6% in der ≤ 6 -Stunden-Gruppe und 60% in der >6 -Stunden-Gruppe; $p=0,391$) und in der 3-Monats-Mortalität (21,6% in der ≤ 6 -Stunden-Gruppe und 10% in der >6 -Stunden-Gruppe; $p=0,375$).

Im Grunde genommen, stellten sich in beiden Gruppen ähnliche Interventions- und langzeitklinische Ergebnisse dar.

4.4.2. Patienten mit unklarem Zeitfenster

Wie unter 3.2.1. beschrieben ist, wurden insgesamt 42 Patienten mit unklarem Zeitfenster behandelt. In der nachfolgenden Tabelle 23 werden die Interventions- und langzeitklinischen Ergebnisse von Patienten mit unklarem Zeitfenster präsentiert, um einen späteren Vergleich mit anderen Studien zu ermöglichen.

Tabelle 23: Baseline-Patientencharakter und Ergebnisse bezüglich Patienten mit unklarem Zeitfenster, im Vergleich mit Patienten innerhalb des 6-Stunden-Zeitfensters

	≤6 Stunden n=65	Unklares Zeitfenster n=42	p
Patienten-/Behandlungsbezogener Faktor			
Alter/ Mittelwert	67,4	60,25	0,012
NIHSS (Median, range)	14 (2 bis 30)	11,5(0 bis 35)	0,052
vordere Zirkulation	44(67,7%)	19(45,2%)	0,021
Thrombuslänge/mm /Mittelwert	13,60	14,07	0,800
i.v.-Lyse (n, %)	49(75,4%)	0	
Interventionsergebnisse			
TICI-Erfolg (n, %)	54(83,1%)	30(71,4%)	0,152
Interventionsdauer/min/Mittelwert	150,72	172,55	0,162
Stroke-relevante Komplikation			
SICH (n, %)	8(12,3%)	1(2,4%)	0,068
Langzeitige klinische Ergebnisse			
	N=37	N=19	
3-Monats-mRS-Erfolg (n, %)	18(48,6%)	8(42,1%)	0,429
3-Monats-Mortalität (n, %)	8(21,6%)	6(31,6%)	0,308

* Graue Markierungen heben signifikante Ergebnisse hervor.

In dieser Patientensubgruppe hatten 45,2% der Patienten einen Verschluss im vorderen Stromgebiet, was 19 Patienten entspricht. Die mittlere Thrombuslänge lag bei 14 mm. Der NIHSS-Score variierte zwischen 0 und 35, und der Median lag bei 11,5 Punkten. Patienten mit unklarem Zeitfenster bekamen leitlinienentsprechend keine intravenöse Thrombolyse als Therapie.

Die mittlere Interventionsdauer lag bei 172 Minuten. 30 Patienten (71,4%) erreichten eine TICI 2b/3-Rekanalisation. Die SICH -Rate betrug 2,4%.

Insgesamt hatten 42,1% der Patienten in dieser Gruppe ein gutes neurologisches Outcome in 3 Monaten (mRS ≤2), was 8 Patienten entspricht. 6 von 19 Patienten verstarben innerhalb von 3 Monaten, sodass die 90-Tage-Mortalität 31,6% betrug.

Signifikante Ergebnisunterschiede in beiden Gruppen lassen sich nicht eruieren. Die Rekanalisationsrate, die SICH-Rate und das 3-Monats-Ergebnis sind ähnlich. Patienten mit unklarem Zeitfenster waren signifikant jünger (60 gegenüber 67 Jahre; $p=0,012$) und litten unter wenigen neurologischen Defiziten zum Zeitpunkt des Schlaganfalls (Median-NIHSS: 11,5 gegenüber 14; $p=0,052$).

4.4.3. Verschluss in vorderer gegenüber hinterer Zirkulation

Schlaganfälle im vorderen und hinteren Stromgebiet zeigen unterschiedliche Charaktere. Ein Mediainfarkt kommt oft mit plötzlich auftretender Lähmung der Extremität oder hängendem Mundwinkel vor, während eine Basilaristhrombose oft durch heftige Schwindelattacken oder Gangunsicherheit auffällig wird.

Anhand der Lokalisation werden die Ergebnisse beider Gruppen in nachfolgender Tabelle 24 dargestellt.

Tabelle 24: Baseline-Patientencharakter und Ergebnisse bezüglich unterschiedlicher Thrombuslokalisation

	Vorderes Stromgebiet N=75	Hinteres Stromgebiet N=55
Patientenalter/Mittelwert	62,83	67,14
Thrombuslänge/mm /Mittelwert	14,03**	12,27
NIHSS /Mittelwert	13,93	12,41
Median, range	13(0 to 26)	8,5(0 to 35)
i.v.-Lyse (n, %)	45(60%)	17(30,9%)
TICI-Erfolg (n, %)	61(81,3%)	44(80%)
Zeit zur Leistenpunktion /min /Anzahl, Mittelwert	N=52 254,27	N=30 302,90
Interventionsdauer / min/ /Mittelwert	163,22**	143,91
SICH (n, %)	7(9,3%)	5(9,1%)
	N=37	N=33
mRS-Erfolg (n, %)	18(48,6%)	16(48,5%)
90-Tage-Mortalität (n, %)	3(8,1%)	12(36,4%)

**Patientenanzahl in diesem Feld beträgt 73, da 2 Bilddateien nicht gespeichert wurden

75 Patienten hatten Thromben im vorderen Stromgebiet. Das mittlere Patientenalter betrug 62,8 Jahre, die mittlere Thrombuslänge betrug 14mm und das mittlere NIHSS betrug 13,93 Punkte. 45 Patienten (60%) bekamen präinterventionell eine intravenöse Thrombolyse und eine erfolgreiche Rekanalisation (TICI2b/3) wurde bei 61 Patienten (81,3%) erreicht. Die mittlere Interventionsdauer lag bei 163 Minuten. Die SICH-Rate betrug 9,3%. Im Hinblick auf die Langzeitergebnisse hatten 48,6% der Patienten (18)

ein gutes Outcome nach 3 Monaten, 3 Patienten sind innerhalb von 3 Monaten verstorben.

55 Patienten litten unter einem Schlaganfall im hinteren Stromgebiet. Sie zeigten ein ganz anderes Ergebnis. Das mittlere Patientenalter betrug 67,14 Jahre und die mittlere Thrombuslänge lag bei 12,27mm. Das NIHSS variierte von 0 bis 35 Punkten und das mittlere NIHSS betrug 12,41 Punkte. 17 von 55 Patienten (30,9%) bekamen eine intravenöse Thrombolyse und es dauerte 302 Minuten bis der Patient auf dem Angio-Tisch lag. 44 Patienten (80%) erreichten eine TICl 2b/3-Rekanalisation. Die SICH-Rate betrug 9,1%. Insgesamt haben 48,5% der Patienten in dieser Gruppe ein gutes neurologisches Ergebnis nach 3 Monaten ($mRS \leq 2$), was 16 Patienten entspricht. 12 von 55 Patienten verstarben innerhalb von 3 Monaten, sodass die 90-Tage-Mortalität 36,4% betrug.

Der genaue Unterschied beider Gruppen wird in der nachfolgenden Diskussion weitergeführt.

5. Diskussion

In Deutschland erleiden jedes Jahr circa 262 000 Menschen einen Schlaganfall. Der Schlaganfall zählt zur zweithäufigsten Todesursache. 80% aller Schlaganfälle beruhen auf einer Ischämie. (Eschenfelder, Zeller et al. 2006) Neben der konventionellen intravenösen Thrombolysetherapie hat sich die endovaskuläre mechanische Thrombektomie etabliert. Während Thromben zuerst mit Hilfe von Retrievern der alten Generation herausgeholt wurden, werden sie mittlerweile nur mit einem Stent-Retriever versorgt. Die Stent-Retriever sollen auf dem Thrombus platziert und expandiert werden sowie unter ständiger Aspiration zurückgezogen werden. Der Erfolg unserer Interventionen ist anhand angiographischer Rekanalisationsergebnisse, aufgetretener Komplikationen sowie neurologischer Langzeitergebnisse gemessen worden. Die Ergebnisse werden nachfolgend unter Einbeziehung der aktuellen Studienlage diskutiert.

5.1. Angiographische Ergebnisse

Wie die Tabelle 15 unter 4.1.2. zeigt, wurden nicht nur Verschlüsse im vorderen Stromgebiet sondern auch Verschlüsse im hinteren Stromgebiet behandelt. Zu 57,7% kam der Thrombus im vorderen Zirkulationsgebiet vor. Wie aus der Tabelle 15 unter 4.1.2. ersichtlich ist, litten 55 Patienten (42,3%) an einer Thrombose im hinteren Stromgebiet. Die mittlere Hälfte der Thrombuslänge lag zwischen 7 und 16mm und der

Mittelwert lag bei 13mm, was deutlich über der oberen Grenze der i.v.-Lyse Therapie von 8mm liegt. (Riedel, Zimmermann et al. 2011)

Wie die Abbildung 18 unter 4.1.2. zeigt, bekamen die Patienten im Durchschnitt 2,37 Retrieverdurchgänge für die Rekanalisation. Aus der Tabelle 16 unter 4.1.2. ist zu entnehmen, dass die mittlere Zeit von Symptombeginn bis zur Leistenpunktion bei 272 Minuten, gut 4,5 Stunden, liegt. Die Intervention dauerte im Mittel 155 Minuten, also gut 2,5 Stunden. Wie unter 3.4.4.6. beschrieben ist, wurden bei 93,6% aller Patienten Stent-Retriever eingesetzt, mit oder ohne Kombination von Retrievern alter Generation. Insgesamt lag die Rekanalisationsrate nach unseren Interventionen bei 80,8% (95% KI 73,4% bis 87,5%).

Ringleb, Hamann et al. gaben 2015 die neue Empfehlung für die Deutsche Gesellschaft für Neurologie heraus, dass die mechanische Thrombektomie mindestens 75% TICI 2b/3-Reperfusion erreichen sollte. (Ringleb, Hamann et al. 2015) Unsere 80,8% von 2010 bis 2015 lagen über der neuen Empfehlungsquote.

Unsere Rekanalisationsrate liegt auch deutlich über den Ergebnissen von Studien mit dem Einsatz von Retrievern der alten Generation. Bei der MERCI-Studie liegt die Rekanalisationsrate bei 46% (Smith, Sung et al. 2005), die Multi-MERCI-Studie hat zwar eine bessere Rekanalisationsrate, welche mit 57,3% aber immer noch weit unter unseren 80,8% liegt (Smith, Sung et al. 2008). Die spätere Penumbra-Pivot-Studie zeigte schon eine bessere Rekanalisationsrate von 81,6% (Penumbra Pivotal Stroke Trial 2009). Zu beachten ist, dass in diesen drei Studien nur Patienten mit Kontraindikation oder Versagen der i.v.-Lyse Therapie eingeschlossen wurden.

Im Vergleich zu den aktuellen großen Studien hat unsere Klinik eine ähnliche Einsatzrate von Stent-Retrievern und eine entsprechende Rekanalisationsrate. Die Einsatzrate von Stent-Retrievern bei diesen Studien lag zwischen 82% und 100%. (MR CLEAN: 82%; ESCAPE: 86%; EXTEND-IA: 100%; SWIFT-Prime: 100%; REVASCAT: 95%). Mit denen sind unsere 93,6% vergleichbar. Und die Rekanalisationsrate der fünf großen prospektiven Studien mit dem Einsatz von Stent-Retrievern liegt innerhalb der Spannweite des 95% Konfidenz-intervalls unserer Rekanalisationsrate (73,4% bis 87,5%). (MR CLEAN: 58,7%; ESCAPE: 72,4%; EXTEND-IA: 86%; SWIFT-Prime: 88%; REVASCAT: 66%) (Berkhemer, Fransen et al. 2015, Campbell, Mitchell et al. 2015, Goyal, Demchuk et al. 2015, Jovin, Chamorro et al. 2015, Saver, Goyal et al. 2015) All diese Studien haben viel strengere Einschlusskriterien. Es werden nur Patienten mit Verschlüssen im vorderen Stromgebiet eingeschlossen.

Zwei retrospektive Studien mit Solitaire-Stent-Retriefern zeigen auch ähnliche Rekanalisationsergebnisse (81,4%; 85%). Die Einschlusskriterien dieser Studien sind ähnlich dem Krankenhausalltag. Die präinterventionelle i.v.-Lyse-Therapie stellt kein obligates Ein- oder Ausschlusskriterium dar. Es werden nicht nur Verschlüsse im vorderen Stromgebiet, sondern auch Verschlüssen im hinteren Stromgebiet behandelt. (Davalos, Pereira et al. 2012, Daou, Chalouhi et al. 2015).

Im UKJ betrug die mittlere Zeit von Symptombeginn bis zur Leistenpunktion 227 Minuten, was mit den anderen Studien vergleichbar ist. In der untenstehenden Graphik 21 befindet sich eine Übersicht zu den Zeiten. Es zeigt, dass unser Workflow mit 227 Minuten besser ist als die Workflows der älteren Studien. (Smith, Sung et al. 2005, Smith, Sung et al. 2008, Penumbra Pivotal Stroke Trial 2009, Saver, Jahan et al. 2012, Nogueira, Lutsep et al. 2012) Aber im Vergleich mit den neuen Studien (MR CLEAN (Berkhemer, Fransen et al. 2015), ESCAPE (Goyal, Demchuk et al. 2015), EXTEN-IA (Campbell, Mitchell et al. 2015), SWIFT PRIME (Saver, Goyal et al. 2015)) hat unsere Klinik noch Verbesserungspotential.

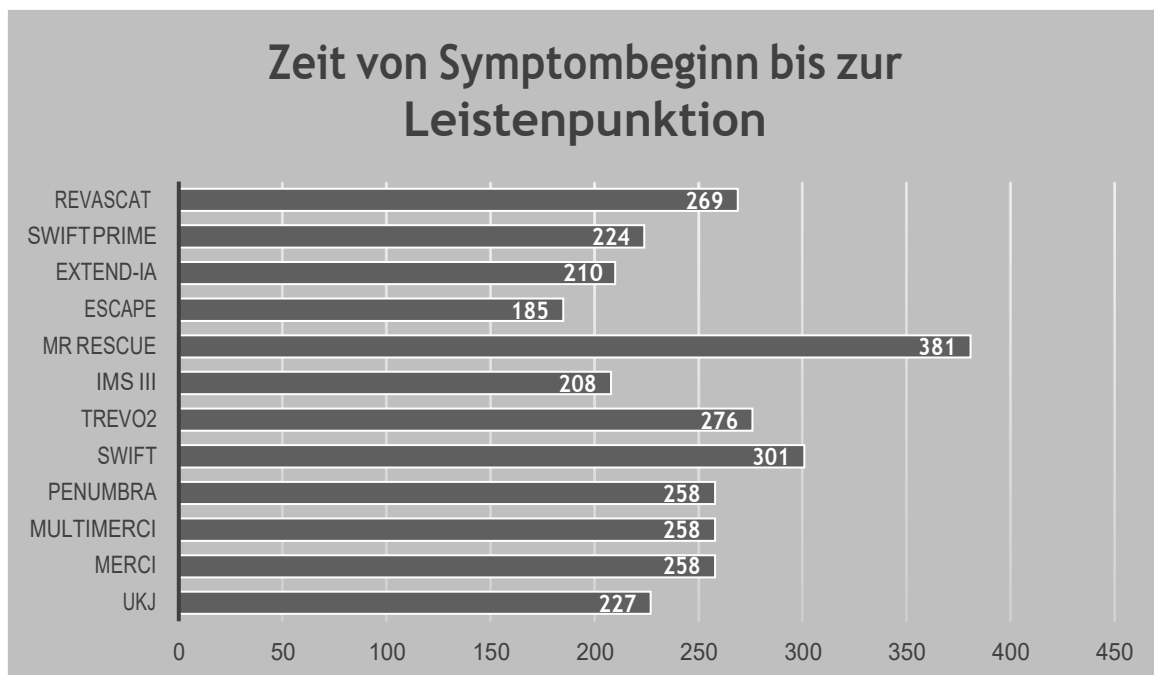


Abbildung 20: Zeit von Symptombeginn bis zur Leistenpunktion verschiedener Studien

Die Zeit von Symptombeginn bis zur Leistenpunktion ist ein wichtiges Kriterium für die endovaskuläre Behandlung. In den meisten Studien wurde das 6-Stunden-Zeitfenster verwendet. (Berkhemer, Fransen et al. 2015, Campbell, Mitchell et al. 2015, Saver, Goyal et al. 2015) Darauf kommt die Empfehlung der Leitlinie. (Ringleb, Hamann et al.

2015) In unserer Klinik wird nicht nur anhand des 6-Stunden-Zeitfensters festgestellt, ob Patienten eine endovaskuläre Therapie bekommen sollten. Im nachstehenden Boxplot (Abbildung 22) wird die Zeit von Symptombeginn bis zur Leistenpunktion dargestellt. Die Trennlinie liegt bei 360 Minuten. Aus dieser Graphik ist ersichtlich, dass auch Patienten außerhalb des 6-Stunden-Zeitfensters behandelt wurden. Die genauere Diskussion bezüglich des 6-Stunden-Zeitfensters erfolgt in einem späteren Abschnitt.

Die Interventionsdauern werden nicht in allen Studien dokumentiert. Die REVASCAT-Studie und die EXTEND-IA-Studie dokumentieren die Zeit von der Leistenpunktion bis zum Ende der Rekanalisation. Diese Zeit liegt jeweils bei 43 Minuten und 86 Minuten (Campbell, Mitchell et al. 2015, Jovin, Chamorro et al. 2015), was deutlich kürzer ist als unsere Intervention mit 155 Minuten.

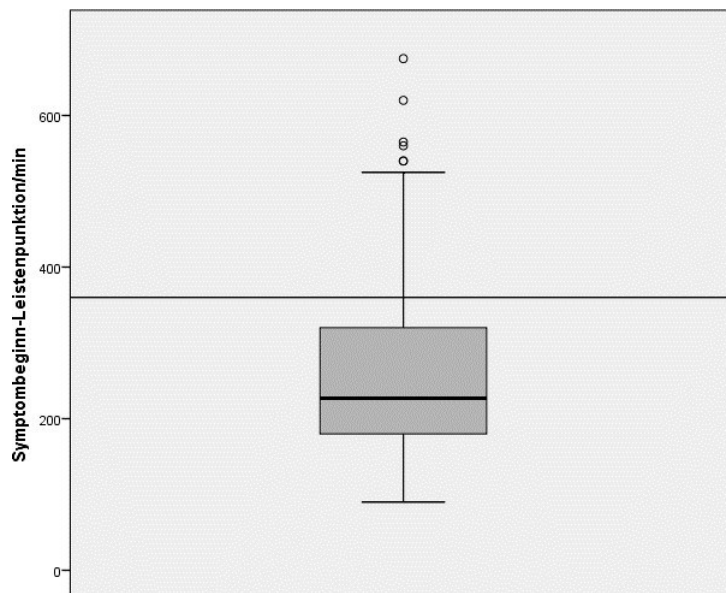


Abbildung 21: Zeit von Symptombeginn bis zur Leistenpunktion, Darstellung im Boxplot

Die längere Interventionsdauer liegt einerseits an den zusätzlichen Rekanalisationsmaßnahmen, die unter 3.4.4.9. beschrieben sind, andererseits auch an dem Unterschied von der verwendeten Kathetern.

In der REVASCAT-Studie bekamen neun Patienten eine Stent-PTA, ein Patient eine intraarterielle Thrombolyse, was jeweils 8,7% und 1% entspricht. (Jovin, Chamorro et al. 2015) Wie unter 3.4.4.9. ersichtlich, lag unsere Rate von der Stent-PTA bei 22,3% und die Rate von der intraarteriellen Thrombolyse bei 6,9%. Außer der Stent-Retriever-Thrombektomie wurden deutlich mehr andere Maßnahmen in unserer Klinik

durchgeführt, um eine optimale Revaskularisation zu erreichen. Deshalb kommt es zu einer Verzögerung in der endgültigen Rekanalisation.

Der Vorteil ist eine höhere Rate an erfolgreichen Rekanalisationen. Aber die Verzögerung bei der Rekanalisation birgt natürlich auch Risiken. Wie bereits erwähnt wurde, gilt das Motto "time is brain". Jede Verzögerung der Rekanalisation geht mit einem irreversiblen Verlust des Hirngewebes einher, was sich in Form einer Verschlechterung des langzeitneurologischen Outcomes widerspiegelt. Studien zeigen, dass ein Anstieg alle 60 Minuten in der Zeit von Symptombeginn bis zur Reperfusion das gute langzeitneurologische Ergebnis um 20 bis 38% reduziert. (Khatri, Abruzzo et al. 2009, Lansberg, Schrooten et al. 2009)

In unserer Intervention wurden ausschließlich die großlumigen intrakraniellen Katheter als Aspirationskatheter eingesetzt, wie es unter 3.4.4.5. beschrieben ist.

Die eingesetzten Katheter werden nicht in allen Studien dokumentiert. In der REVASCAT-Studie und die EXTEND-IA-Studie wurden eine Empfehlung für Katheter mit proximaler Ballonokklusion nach Solitaire-Herstellerangaben gegeben (Campbell, Mitchell et al. 2015, Jovin, Chamorro et al. 2015). Auch in den anderen Studien mit Solitaire-Stent-Retrievern wurden diese Katheter empfohlen. (MR CLEAN (Berkhemer, Fransen et al. 2015), ESCAPE (Goyal, Demchuk et al. 2015), EXTENA-IA (Campbell, Mitchell et al. 2015), SWIFT PRIME (Saver, Goyal et al. 2015)).

Ein Einsetzen eines großlumigen intrakraniellen Katheters wurde nur in der TREVO2-Studie (Nogueira, Lutsep et al. 2012) und als ADAPT-Technik (Turk, Frei et al. 2014, John, Hussain et al. 2014) beschrieben. Als ADAPT-Technik wurden aber die neue Generation von Kathetern, die Penumbra-5MAX-Katheter und -5MAX-ACE-Katheter, eingesetzt.

Diese großlumigen intrakraniellen Katheter sind primär nicht für Stent-Retriever gedacht. Wir haben im Vergleich mit anderen Studien relativ frühzeitig die Thrombektomie mit Retrievern und großlumigen intrakraniellen Kathetern angefangen. In unsere Behandlungszeitraum lag noch keine Daten über Thrombektomien mit Retrievern und großlumigen intrakraniellen Kathetern vor. Die meisten Interventionen zu dem Zeitpunkt wurden mit proximalen Ballonokklusionskathetern durchgeführt.

Es wurden in unserer Klinik vor allem der Fargo Max-Katheter eingesetzt, welcher im Gegensatz zu den neuen Generationen noch ein relativ kleines Innenlumen besitzt. Die „ungeeigneten“ Katheter sind wahrscheinlich ein Grund für die längere Interventionsdauer.

Die neuen Generationen von Aspirationskathetern, die Penumbra-5MAX-Katheter und -5MAX-ACE-Katheter, verfügen über eine bessere Führbarkeit und ein größeres Innenlumen. Damit ist nach Einführung der neuen Katheter eine kürzere Interventionsdauer und eine verminderte Komplikationsrate zu erwarten, was in Tabelle 26 unter 5.2. ersichtlich ist.

Wie in der Tabelle 17 unter 4.1.3. ersichtlich ist, eruieren wir als signifikante prädisponierende Faktoren für eine erfolgreiche Rekanalisation die Anzahl von Retrieverdurchgängen und die Interventionsdauer.

Die Gruppe mit erfolgreicher Rekanalisation brauchte im Durchschnitt 144 Minuten und 2,05 Retriever-Manöver. Im Vergleich brauchte die Gruppe mit TICI 0-2a-Rekanalisation eine deutlich längere Zeit (200 Minuten) und mehr Retriever-Manöver (3,78). Dieser Unterschied zeigt eine Signifikanz ($p=0,001$; $p=0,012<0,05$).

Eine Verlängerung der Interventionsdauer hängt mit einer erfolglosen Rekanalisation zusammen, was auch in den Studien belegt ist. (Behme, Gondecki et al. 2014) Wie unter 3.4.2.3. beschrieben ist, werden die Retriever-Manöver wiederholt, um eine optimale Rekanalisation zu erreichen. Je schwerer die Rekanalisation ist, desto öfter muss der Operateur die Aspirationsmanöver wiederholen. Daran lassen sich diese Unterschiede erklären.

Interessanterweise zeigt sich auch ein deutlicher Unterschied bei der Zeit zur Leistenpunktion. Es wird eher ein Zufallsereignis sein.

Andere signifikante prädisponierende Faktoren für eine erfolgreiche Rekanalisation lassen sich nicht eruieren. Aus der Tabelle 17 unter 4.1.3. ist zu entnehmen, dass weder das Alter, das Geschlecht, noch die Begleiterkrankungen signifikant die Rate einer erfolgreichen Rekanalisation beeinflussen. Auch die präinterventionell durchgeführte intravenöse Thrombolyse, die Thrombuslänge sowie die Thrombuslokalisation haben keinen signifikanten Einfluss auf das Rekanalisationsergebnis. Die zusätzlichen Behandlungen, wie zum Beispiel intravenöse ASS oder Tirofiban-Gabe, Stent-Angioplastie beeinflussen ebenfalls nicht das Rekanalisationsergebnis.

Daou, Chalouhi et al. publizierten retrospektiv die Ergebnisse von 89 Solitaire-Stent-Retriever-Interventionen bei akutem ischämischen Schlaganfall. Die unterschiedliche Thrombuslokalisation (im vorderen oder hinteren Stromgebiet), das Alter, die intravenöse Thrombolyse und die Zeit zur Leistenpunktion werden die TICI 3-Rekanalisation nicht signifikant beeinflussen. Anders als bei unserem Ergebnis zeigte

sich hier eine Unabhängigkeit zwischen der Anzahl der Retrieverdurchgänge und dem Rekanalisationsergebnis. In dieser Studie bekamen nur 8,9% der Patienten mehr als 3 Retriever-Durchgänge. In unserem Fall liegt diese Prozentzahl bei 22%, wie in Abbildung 18 unter 4.1.2. ersichtlich ist. (Daou, Chalouhi et al. 2015)

Mokin, Morr et al. untersuchten die möglichen prädisponierenden Faktoren für eine erfolgreiche Rekanalisation bei akutem ischämischen Schlaganfall im vorderen Stromgebiet mit einer Solitaire-Stent-Retriever-Behandlung und beschrieben ähnliche Ergebnisse. Das Patientenalter, das Geschlecht, die NIHSS-Punkte, die Zeit zur Leistenpunktion und die präinterventionell durchgeführte intravenöse Thrombolyse beeinflussen nicht das Rekanalisationsergebnis. Die kardiovaskulären Begleiterkrankungen und Risikofaktoren sowie die Thrombuslänge werden die Rekanalisation nicht beeinflussen können. Der einzige beeinflussende Faktor ist die Thrombusdichte, womit sich in unserer Untersuchung nicht befasst wurde. (Mokin, Morr et al. 2015) Andererseits beschrieben Spiotta, Vargas et al. eine Unabhängigkeit zwischen dem Thrombuscharakter inklusive dessen Länge sowie Dichte und den Rekanalisationsergebnissen. (Spiotta, Vargas et al. 2014)

5.2. Komplikationen

Jeder Eingriff, der am Patienten erfolgt, birgt Risiken für Komplikationen. Ziel ist es, durch die geeignete Technik und der Erfahrung des Personals das Risiko von Komplikationen möglichst gering zu halten.

Dokumentierte peri- und postinterventionelle Komplikationen im Verlauf des Krankenhausaufenthaltes umfassen interventionsbedürftige Gefäßspasmen, Gefäßperforationen, hämodynamisch relevante Dissektionen, Blutungen aller Art und klinisch relevante Komplikationen während des NITS-Aufenthalts, wie zum Beispiel die Pneumonie.

Unter 130 Patienten kam es in keinem Fall zu einem Infarkt im neuen Territorium. In 7 Fällen kam es zum Vasospasmus, welcher mit Nimodipin behandelt werden mussten. Daraus resultiert eine Rate von 5,4%. Bei 6 Patienten (4,6%) kam es zur Gefäßperforation, welche mit Coils versorgt wurden. Und bei 4 Patienten (3,1%) kam es zu einer relevanten Gefäßdissektion, die mit Stents versorgt wurden.

Die untenstehende Abbildung 23 zeigt eine Gefäßverletzung während einer Intervention mit Coil-Behandlung.

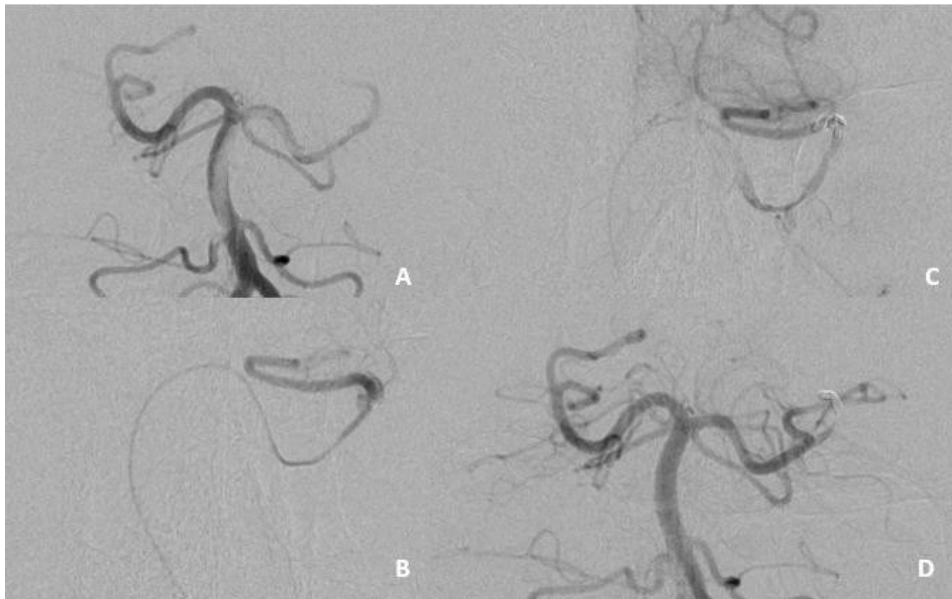


Abbildung 22: Angiographie von Patienten mit Basilaristhrombose, Gefäßverletzung während Intervention mit Coil-Behandlung

Darstellung (A) des umflossenen Thrombus in BA-Mitte bis BA-Spitze und PCA links. Nach Mikrokathetersondierung zeigte es eine lokale KM-Injektion aus dem R. parieto-occipitalis der PCA links (B). Verschluss des PA-Asts mit Coil (Deltaplus 2 mm, 2,5 mm) (C).

Nachdem erfolgte die Thrombektomie mittels Trevo-Retriever, es zeigte sich eine komplette Rekanalisation der BA und PCA (D).

Durch die post interventionem durchgeführte Bildgebung können subarachnoidale Blutungen, hämorrhagische Transformationen und parenchymatöse Einblutungen diagnostiziert werden. Der Tabelle 18 unter 4.2.1. ist zu entnehmen, dass die fokale SAB bei 10 Patienten (7,7%) gefunden wurde. Bei 7 Patienten (5,4%) fand man eine diffuse SAB. 10 Patienten davon litten gleichzeitig an einem ICH. HT1 fand sich bei 14 Patienten (10,8%), HT2 fand sich bei 10 Patienten (7,72%). Kleine parenchymatöse Einblutungen (PH1) wurden bei 11 Patienten (8,5%) gefunden, größere konfluierende Einblutungen (PH2) konnten bei 6 Patienten (4,6%) diagnostiziert werden.

Eine Blutung hat erst eine Konsequenz, wenn der Patient eine klinische Verschlechterung zeigt, was sich in einer NIHSS-Steigerung von 4 oder mehr als 4 Punkten darstellt. (Berger, Fiorelli et al. 2001) Solche Blutungen nennt man SICH (symptomatische intrazerebrale Hämorrhagie). Somit präsentiert sich die symptomatische intrazerebrale Blutung als Sicherheitskriterium für die endovaskuläre Therapie, was auch in den meisten Studien genommen wird.

12 Patienten zeigten eine klinische Verschlechterung bei einer mit Bildgebung nachweisbaren Blutung. Unsere Rate von SICH liegt bei 9,2%.

Diese SICH-Patienten hatten meistens nicht isolierte ICBs oder isolierte SABs. Die Blutungsmuster der SICH und die Thrombuslokalisation wurden in untenstehender Tabelle 25 dargestellt.

Tabelle 25: Blutungsmuster von SICH

Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6	Patient 7	Patient 8	Patient 9	Patient 10	Patient 11	Patient 12
BA	M1	CarotisT	M2	M1	BA	BA	M2	M1	M1	BA	BA
PH1	PH2	PH1	PH1	PH2	PH2	PH1	PH2	PH2	HT2		PH2
fokal		fokal	fokal		diffus	fokal	diffus		diffus	diffus	

Die 6 Patienten, die eine parenchymatöse Einblutung Typ 2 (PH2) hatten, zeigten auch eine Verschlechterung. Wie Berger, Fiorelli et al. beschrieben haben, zeigt die PH2 ein erhöhtes Risiko für eine klinische Verschlechterung, also neigt diese dazu, zu einer SICH zu werden. (Berger, Fiorelli et al. 2001) 4 Patienten hatten kleinere parenchymatöse Einblutungen (PH1) in Kombination mit einer SAB. 4 Patienten litten unter einer diffusen SAB. Da das Hirnödem eine der häufigen Komplikationen bei einer SAB ist, kommt es mit oder ohne eine kleine Einblutung auch zur Symptomatik. (Winter and Hacke 1998) Somit kommt es zur SICH.

Untenstehende Abbildung zeigt die SICH-Muster vom Patienten 10.

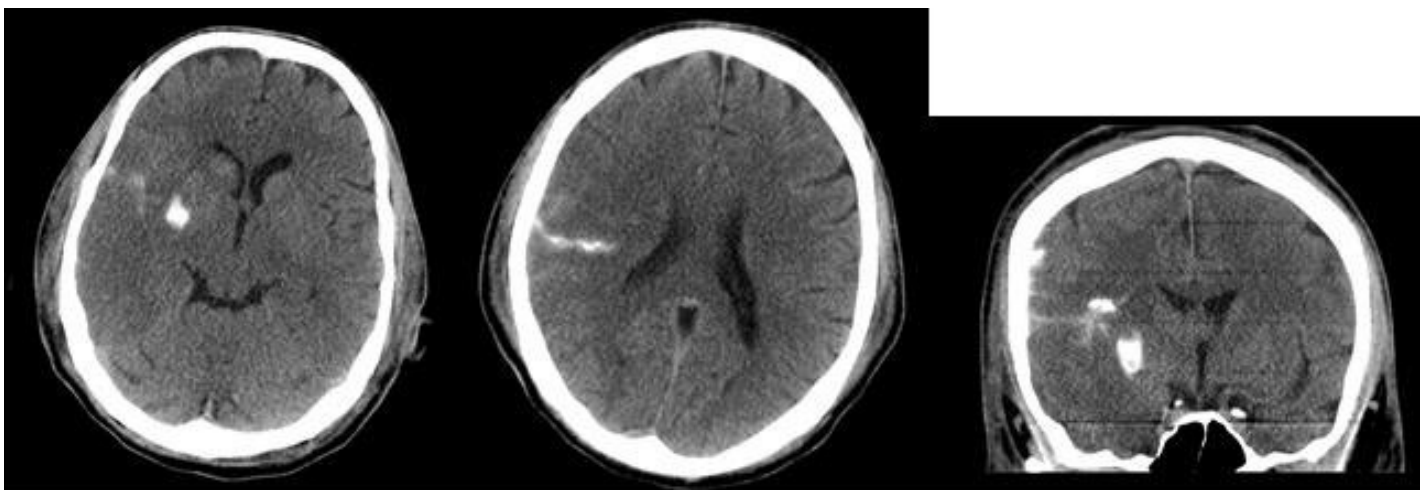


Abbildung 23: SICH, postinterventionelle CT-Kontrolle von Patient mit MCA-Verschluss, Verminderte Mark-Rinden-Differenzierbarkeit im rechten Medialstromgebiet. Kompression des rechten Seitenventrikels. Kontrastmittel-Extravasation mit Einblutung rechts subarachnoidal insulär bis zentral sowie intrazerebral in Stammganglien.

Die SICH-Raten aus anderen Studien sind in folgender Tabelle 26 zusammengefasst.

Tabelle 26: SICH-Rate verschiedener Studien

Studie	Author	Patientenanzahl	SICH-Rate
MERCI	Smith, Sung et al. 2005	141	7,8%
Multi-MERCI	Smith, Sung et al. 2008	164	9,8%
Penumbra	Penumbra Pivotal Stroke Trial 2009	125	11,2%
STAR	Khatri, Abruzzo et al. 2009	202	1,5%
IMS III	Broderick, Palesch et al. 2013	656	6,2%
MR-CLEAN	Berkhemer, Fransen et al. 2015	500	7,7%
ESCAPE	Goyal, Demchuk et al. 2015	315	3,6%
EXTEND-IA	Campbell, Mitchell et al. 2015	70	0
SWIFT-Prime	Saver, Goyal et al. 2015	196	1%
REVASCAT	Jovin, Chamorro et al. 2015	206	4,9%
UKJ total		130	9,2%
UKJ (2010-2013)		60	15%
UKJ (2013-2015)		70	4,3%

Unsere SICH-Rate von 9,2% liegt über den meisten Studien (0%-7,7%). Nur in den Multi-MERCI-Studien und Penumbra-Studien ist eine Rate von 9,8% und 11,2% beschrieben.

Die relativ hohe Rate von SICH lässt sich wie folgt erklären. Unsere Interventionsdauer, wie im letzten Abschnitt beschrieben wurde, liegt über der Dauer der anderen Studien. Eine signifikante Korrelation zwischen der SICH-Rate und einer längeren Interventionszeit (≥ 1 h) konnte belegt werden. (Behme, Gondecki et al. 2014, Spiotta, Vargas et al. 2014) Eine positive Korrelation zwischen der SICH-Rate und einer längeren Wiederreperusionszeit konnte ebenfalls belegt werden. (Lansberg, Schrooten et al. 2009)

Ebenfalls beschrieben wurde, dass es eine positive Korrelation zwischen der SICH-Rate und dem Einsatz von Stent-PTA gab. Aber diesbezüglich gibt es kontroverse Ergebnisse in den Studien. (Behme, Gondecki et al. 2014, Soize, Kadziolka et al. 2014)

Der Tabelle 21 unter 4.3.3. ist zu entnehmen, dass die SICH-Rate 4,3% beträgt (Patienten 10, 11 und 12 aus Tabelle 25). Hier geht es um die Patienten, die zwischen März 2013 und März 2015 behandelt wurden. Eine Verbesserung der Komplikationsrate ist hier deutlich zu sehen (von 15% auf 4,3%). Die 4,3% in den letzten Jahren ist vergleichbar niedrig mit der SICH-Rate von den anderen Studien. Eine mögliche Ursache für die Verbesserung ist vor allem der vermehrte Einsatz von

Stent-Retrievern. Ebenfalls spielen der Einsatz von neuen Katheter und die Zunahme der Erfahrungen in mechanischer Thrombektomie eine Rolle

Die Zunahme der Sicherheit während der Zeit kann auch bei der MR-CLEAN-Studie beobachtet werden.(Rozeman, Wermer et al. 2016)

Ein akuter Schlaganfall ist prädisponiert für medizinische Komplikationen, die mit erhöhter Mortalität assoziiert sind. Pneumonie ist eine der häufigsten Komplikationen während des Krankenhausaufenthalts bei Schlaganfallpatienten.(Weimar, Roth et al. 2002, Koennecke, Belz et al. 2011)

Der Tabelle 18 unter 4.2.1. ist zu entnehmen, dass 26,9% aller Patienten während des NITS-Aufenthalts an Pneumonie litten und die Sterblichkeit während des stationären Aufenthaltes bei 21,5% lag.

Weimar et al. sammelten die Daten von 23 Stroke-Units in den Jahren 1998 und 1999. Mit 7,1% war die Pneumonie die häufigste medizinische Komplikation innerhalb der ersten sieben Tage nach einem akuten Schlaganfall. Eine erhöhte Aspirationsneigung kann bei bis zu 50% der Patienten während der ersten Krankheitstage nachgewiesen werden. Besonders gefährdet sind Patienten mit Vigilanzstörung. (Weimar, Roth et al. 2002) Berkhemer, Fransen et al. beschreiben eine Pneumoniehäufigkeit von 10,7%. (Berkhemer, Fransen et al. 2015)

Die 26,7% liegen deutlich über der oben beschriebenen Häufigkeit. Grund dafür ist möglicherweise die Intubationsnarkose. Die 26,7% Pneumonierate umfasst nicht nur die Aspirationspneumonie bei Schlaganfallpatienten aufgrund der Vigilanzstörung, sondern auch die Ventilator-assoziierte Pneumonie.

Die häufigste Definition der Ventilator-assoziierten Pneumonie beschreibt eine Pneumonie, die 48 Stunden nach der Intubation auftritt, bei der neu oder progressiv der anhaltenden Infiltrate auf einem Brustströntgenbild zu sehen sind, plus 2 der folgenden Kriterien: abnorme Leukozytenzahl, das Vorhandensein von Hypothermie oder Fieber (36 °C oder 38 °C), eitriges Sputum und Verschlechterung des Gasaustausches. (Muscedere, Sinuff et al. 2013)

Wie unter 3.4. beschrieben ist, bekamen alle Patienten eine Vollnarkose als Vorbereitung für die Intervention. Nach der Intervention wurden die Patienten intubiert auf die ITS verlegt und im weiteren Verlauf extubiert.

Im geschlossenen Beatmungssystem sind die Umgebungsbedingungen warm und feucht, was besonders für Bakterien günstig ist. Aufgrund des im Oropharyngealraum

vorhandenen Sekrets und sog. Mikroaspirationen gelangen vermehrt Keime entlang des Tubus in die Trachea und Lunge. Durch Störungen der mukoziliären Clearance und Ausbleiben der Hustenmechanik verbleiben Bakterien verstärkt im Trachealsystem, sodass sich schneller eine Pneumonie entwickelt. (by Non-Anesthesiologists 2002, Hassan, Chaudhry et al. 2012)

Gehäufte Pneumonien bei Patienten mit Vollnarkose wurden bei mehreren Studien beobachtet. (Hassan, Chaudhry et al. 2012, McDonald, Brinjikji et al. 2015)



Abbildung 24: Thorax-Röntgenbild von Patient mit Aspirationspneumonie.

Eine liegende Magensonde mit caudal nicht mitabgebildeter Spitze. Rechts infrahiläre Verdichtung, beginnendes Aspirationsinfiltrat hier möglich. Plattenatektase rechts parahilär. Basaler Erguss beidseits.

Neben der Vollnarkose ist die Intervention auch unter Analgosedierung (Analgesie + Sedierung) möglich. Pros und Kontras werden in Studien diskutiert.

Vorteil der Vollnarkose ist, dass der Patient ruhig liegt. Somit kann eine höhere Patientensicherheit durch Minimierung der bewegungsinduzierten Komplikationen, wie zum Beispiel Gefäßperforation oder -dissektion, gewährleistet werden. Auch eine schnellere und effektivere Intervention ist durch eine bessere Stabilität in Roadmapping und Deviceplatzierung möglich. Die Patienten sind auch vor Schmerzen geschützt. (Emiru, Chaudhry et al. 2014) Aber die meisten prozedurbezogenen intrakraniellen Hämorrhagien sind mehr auf die thrombolytische Wirkung und die

Infarktgröße zurückzuführen, anstatt auf die Patientenbewegung. (Kase, Furlan et al. 2001, Vora, Gupta et al. 2007)

Im Gegensatz zur Analgosedierung ist eine Verzögerung der Intervention durch die Narkoseeinleitung möglich. Auch die Blutdruckschwankungen während der Narkoseeinleitung und die mögliche Hypokapnie durch Hyperventilation beeinflusst die zerebrale Perfusion. Eine Blutdruckschwankung, oft Hypotonie, führt zu einer verminderten Oxygenierung der Penumbra. Und Hypokapnie führt zur Vasokonstriktion der zerebralen Blutgefäße und kann die Oxygenierung der Penumbra verringern. (Davis, Menon et al. 2012, Takahashi, Liang et al. 2014, Takahashi, Brambrink et al. 2014) Die Extubation ist oft mit hämodynamischen Störungen, wie zum Beispiel Tachykardie, Hypo- oder Hypertonie und Katecholaminausschüttung verbunden, welche Herzrhythmusstörungen und Ischämie zur Folge haben können. (Rosenberg and Weaver 1991) Alle diese Ereignisse können sich in einem schlechten neurologischen Ergebnis widerspiegeln. (Hendén, Rentzos et al. 2015) Die Vollnarkose steht auch mit einer signifikanten Verlängerung der Liegedauer in der NITS und somit auch mit einem erhöhten Risiko von Tracheotomien im Zusammenhang. (Jumaa, Zhang et al. 2010)

McDonald, Brinjikji et al. untersuchten retrospektiv die beiden Anästhesieverfahren bei der mechanischen Thrombektomie in mehr als 1000 Patientenfällen. Patienten mit Vollnarkose haben eine deutlich erhöhte Rate an Pneumonien (17% gegenüber 9,3%, $p=0.0005$) und die Mortalität während des Krankenhausaufenthalts ist ebenfalls signifikant höher (25% gegenüber 12%, $p<0.0001$). Die SICH-Rate ist ähnlich (11% gegenüber 12%, $p=0,62$). Es ist anzumerken, dass die Kosten für den Krankenhausaufenthalt von Patienten unter Analgosedierung weit unter den Kosten für den Aufenthalt von Patienten unter Vollnarkose liegen (\$26 775 gegenüber \$34 903). (McDonald, Brinjikji et al. 2015)

Die Assoziation zwischen Vollnarkose und schlechteren neurologischen Langzeitergebnissen wurde in mehreren Studien beschrieben. (Abou-Chebl, Lin et al. 2010, Hassan, Chaudhry et al. 2012, Abou-Chebl, Yeatts et al. 2015, McDonald, Brinjikji et al. 2015)

Eine Metaanalyse zeigte, dass Patienten unter Analgosedierung im Vergleich zu Patienten unter Vollnarkose eine signifikant niedrigere Rate von Morbidität und Mortalität aufwiesen. Das beruht jedoch darauf, dass die Patienten nicht nach Narkoseverfahren randomisiert wurden, sondern durch Unterschiede in den Baseline-

Merkmale, wie z. B. Schlaganfallschwere. Die meisten dieser Studien wurden nicht für Baseline-Parameter ausgeglichen. Dies könnte zu Publikationsbias führen. Die Patienten mit Vollnarkose hatten durchschnittlich eine höhere NIHSS Score als die Patienten unter Analgosedierung. (Brinjikji, Murad et al. 2015)

In 2016 wurde die erste randomisierte Studie, SIESTA (Sedation vs Intubation for Endovascular Stroke Treatment), bezüglich des Narkoseverfahrens für mechanische Thrombektomien bei akuten ischämischen Schlaganfallpatienten publiziert. Die Studienergebnisse unterstützen keinen Vorteil für den Einsatz der Analgosedierung. Patienten unter Intubationsnarkose weisen zwar vermehrten Pneumonien (13,7% gegenüber 3,9%, $P=0,03$) sowie vermehrte Hypothermie (32,9% gegenüber 9,1%, $P<0,001$) auf im Vergleich zu Patienten unter Analgosedierung. Aber mehr Patienten hatten ein gutes neurologische Langzeitergebnis (mRS 0 bis 2 nach 3 Monaten [37,0% in der Vollnarkosegruppe gegenüber 18,2% in der Analgosedierungsgruppe, $p=0,01$]). Zudem gab es keine Unterschiede in der Mortalität in 3 Monaten (24,7% in beiden Gruppen). (Schönenberger, Uhlmann et al. 2016)

Diese Studien gaben Hinweise dafür, dass, trotz einer erhöhten postinterventionellen Komplikationsrate, sich ein gleiches langzeitneurologisches Outcome zeigte.

Mögliche Ursachen für dieses Ergebnis lagen einerseits an dem ähnlichen Ausgangs-NIHSS-Score beider Patientengruppen (16,8 in der Vollnarkosegruppe gegenüber 17,2 in der Analgosedierungsgruppe, $p=0,82$), andererseits an der engmaschigen Blutdrucküberwachung.

In der SIESTA-Studie werden ein systolischer Zielblutdruck und Ventilationsparameter gegeben. Jagani, Brinjikji et al. und Whalin, Halenda et al. behaupteten, dass nicht das Narkoseverfahren, sondern die Blutdruckschwankung das neurologische Langzeitergebnis beeinflusst. Patienten unter Vollnarkose hatten eine größere Blutdruckschwankung während der Narkoseeinleitung im Vergleich zu Patienten unter Analgosedierung. Ein um 10% mittlerer Blutdruckabfall von dem Ausgangswert ist ein starker Risikofaktor für ein schlechtes Langzeitergebnis. Dieser Blutdruckabfall bezieht sich nicht nur auf Patienten unter Vollnarkose, sondern auch auf Patienten unter Analgosedierung. Statt auf das Narkoseverfahren sollte vielmehr große Bedeutung auf die strengen Blutdruckkontrollen und die Vermeidung von Hypotonie in der Anästhesie während des Schlaganfalls gelegt werden. (Jagani, Brinjikji et al. 2016, Whalin, Halenda et al. 2017)

Die Literatur über die Anästhesieverfahren während der endovaskulären Behandlung des akuten ischämischen Schlaganfalls ist begrenzt. Die Auswahl der Anästhesieverfahren ist weitgehend abhängig von den individuellen oder institutionellen Präferenzen. Zusammen mit dem Society of NeuroInterventional Surgery (SNIS) und dem Neurocritical Care Society (NCS) gibt die Society of Neuroscience in Anesthesiology and Critical Care (SNACC) die Empfehlung für die Verfahrensauswahl. Insgesamt ist eine Analgosedierung für eine bessere klinische Überwachung des neurologischen Status zu empfehlen. Die Vollnarkose sollte primär bei Patienten mit Agitation, Vigilanzstörung ($GCS \leq 8$), Verlust der Atemwegsschutzreflexe, respiratorischer Insuffizienz und Schlaganfall im hinteren Stromgebiet durchgeführt werden. (Talke, Sharma et al. 2014)

Wie die Tabelle 19 unter 4.2.2. gezeigt hat, sind alle p größer als 0,05. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in den Komplikationsraten bei beiden Gruppen.

Eine Korrelation zwischen der TICI-Rekanalisation und der Komplikationsrate lässt sich nicht eruieren. (Soize, Barbe et al. 2013, Behme, Gondecki et al. 2014)

Andere mögliche Prädiktoren für SICH wurden untersucht. Es zeigte sich ebenfalls kein Einfluss vom des Schlaganfallsschwerergrades (anhand NIHSS) und der präinterventionellen Thrombolyse auf die SICH-Rate. (Soize, Barbe et al. 2013, Behme, Gondecki et al. 2014)

5.3. Langzeitneurologische Ergebnisse

Die modified Ranking Scale reflektiert die Alltagsfähigkeit nach einem Schlaganfall.

Eine mRS in 3 Monaten wird als primärer Endpunkt in den meisten Studien genommen.

Von allen 130 Patienten wurde die modified Ranking Scale bei 70 Patienten nach 3

Monaten erhoben. Aus der Abbildung 19 unter 4.3.1. ist zu entnehmen, dass 34

Patienten ein gutes neurologisches Ergebnis ($mRS \leq 2$) hatten, was 48,6% aller

Patienten entspricht. Die Mortalität in 3 Monaten ($mRS = 0$) betrug 21,4% (15

Patienten).

Viele andere Studien haben das 3-Monats-neurologische Ergebnis untersucht. Diese Ergebnisse wurden mit der TICI 2b/3-Rekanalisationsrate zusammen in folgender Abbildung 26 dargestellt. Die X-Achse stellt die Häufigkeit der erfolgreichen Rekanalisationen dar, die Y-Achse präsentiert die Häufigkeit von dem neurologischen Ergebnis in 3 Monaten. Das Ergebnis unserer Klinik ist hier rot markiert.

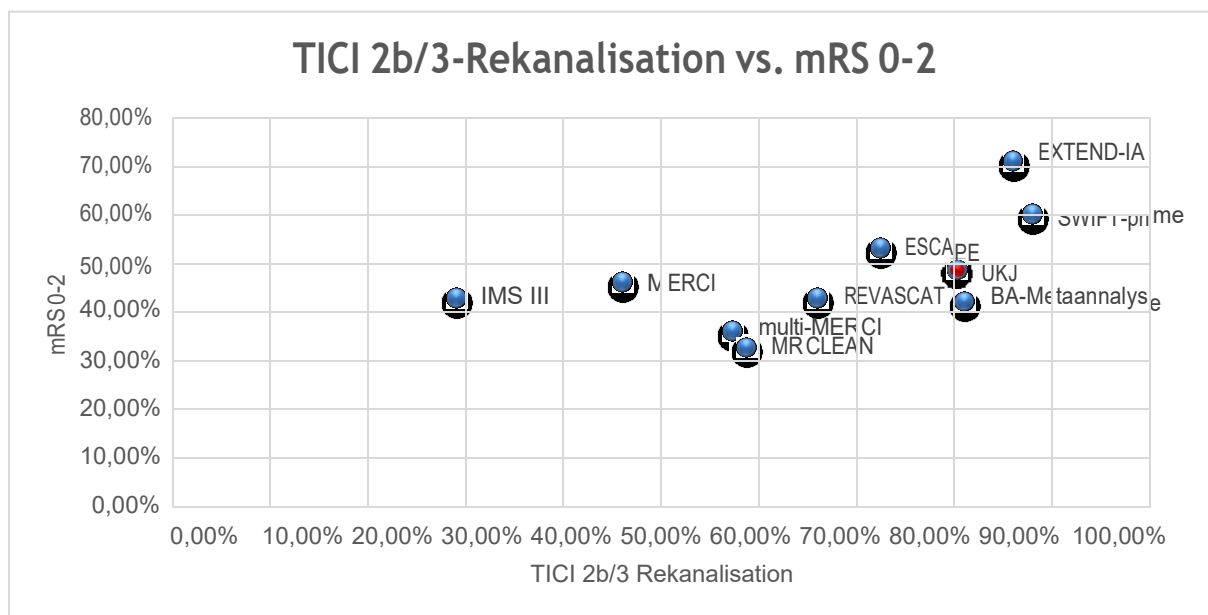


Abbildung 25: Vergleich Raten von mRS 0-2 nach 3 Monaten und erfolgreicher Rekanalisation verschiedener Studien, BA-Metaanalyse (Gory, Eldesouky et al. 2015)

Unser Ergebnis ist mit anderen Studien vergleichbar. Die 48,6% liegen oberhalb der meisten Studien, auch die Rekanalisationsrate liegt rechts von den meisten Studien. Außer bei der BA-Metaanalyse-Studie haben alle anderen Studien nur Patienten mit Verschluss des Carotis-T oder der MCA eingeschlossen und ein bestimmtes Zeitfenster ist als klares Einschlusskriterium eingesetzt. Die ESCAPE-Studie mit 53%, die SWIFT-Prime-Studie mit 60% und die EXTEND-IA-Studie mit 71% zeigten eine höhere Rate einer guten mRS in 3 Monaten. Die EXTEND-IA-Studie und die SWIFT-Prime-Studie nehmen 6 Stunden bis zur Leistenpunktion als Einschlusskriterium und alle Patienten haben eine intravenöse Thrombolyse bekommen. Das führt zu einer engen Patientenauswahl. (Saver, Goyal et al. 2015, Campbell, Mitchell et al. 2015) Die ESCAPE-Studie nimmt die intravenöse Thrombolyse nicht als ein obligates Einschlusskriterium. Als Zeitfenster wurden 12 Stunden angesetzt, welches größer ist als bei allen anderen Studien. Aber alle Patienten bekamen vor der Intervention eine CT mit CT-Angiographie. Die Patienten mit schlechten kollateralen Gefäßen wurden von der Studie ausgeschlossen. (Goyal, Demchuk et al. 2015) Patienten mit guten oder moderaten Kollateralen auf CTA profitierten von der endovaskulären Therapie, während Patienten mit schlechten Kollateralen nicht von der Behandlung profitieren konnten (Nambiar, Sohn et al. 2014), sodass eine zusätzliche Selektion anhand von Kollateralen für ein besseres Ergebnis sorgt. Aber eine klare Definition von schlechten Kollateralen war in dieser Studie nicht erwähnt.

Diese Studien haben engere Einschlusskriterien bezüglich der Thrombuslokalisierung und des Zeitfensters, aber zu beachten ist, dass diese Studien relativ hohe NIHSS-Punkte hatten (Median: 15-17 Punkte). Der NIHSS-Median unserer Patienten lag bei 13, was deutlich niedriger ist als bei den anderen Studien. Mit relativ niedrigen NIHSS-Punkten aber einer vergleichbaren mRS-Erfolgsquote ist unser Ergebnis noch nicht zufriedenstellend.

Wie im letzten Abschnitt besprochen wurde, dauerte unsere Interventionen relativ lang. Eine signifikante Korrelation zwischen dem schlechten Outcome und einer längeren Interventionszeit (≥ 1 h) konnte in den Studien belegt werden. (Behme, Gondecki et al. 2014, Spiotta, Vargas et al. 2014) Eine Verbesserung in der Interventionstechnik könnte eine Verbesserung in den Ergebnissen bringen.

Wie unter 5.1. bereits erwähnt wurde, geht jede Verzögerung in der Rekanalisation mit irreversiblen Verlust des Hirngewebes einher, sodass eine Verbesserung in dem Workflow definitiv eine Verbesserung in den Ergebnissen bringen würde.

Die Mortalität in 3 Monaten wurde ebenfalls mit der TICI 2b/3-Rekanalisationsrate zusammen in folgender Graphik 27 dargestellt. Die X-Achse bleibt unverändert, die Y-Achse präsentiert die Mortalität in 3 Monaten. Das Ergebnis unserer Klinik ist ebenfalls rot markiert.

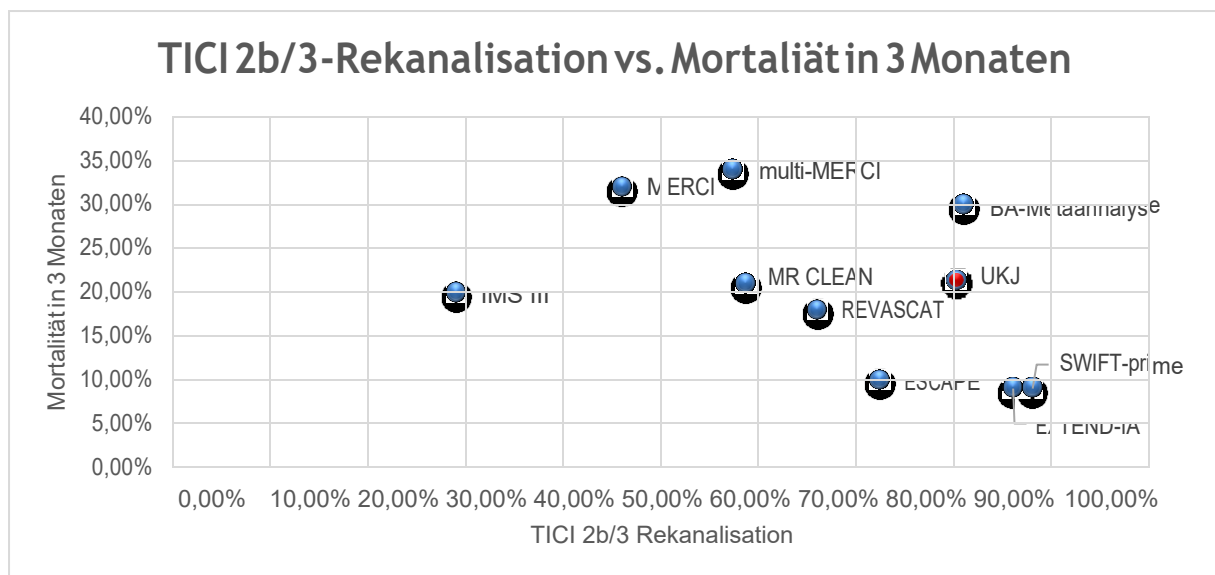


Abbildung 26: Vergleich Raten von Mortalität in 3 Monaten und erfolgreicher Rekanalisation verschiedener Studien

Wie aus der Abbildung 27 ersichtlich ist, liegt unsere Mortalität in 3 Monaten mit 21,4% höher als die der neuen Studien. Lediglich die Studien mit Retrievern der alten

Generation (MERCİ, Multi-MERCİ) und die BA-Metaanalyse-Studie haben eine höhere Sterblichkeit als in unserer Klinik. Der Vorteil von Stent-Retrievern gegenüber Retrievern der alten Generation hinsichtlich Rekanalisationserfolg, gutem neurologischem Outcome und der 3-Monats-Mortalität wurde schon in Studien belegt. (Saver, Jahan et al. 2012, Nogueira, Lutsep et al. 2012) Damit lässt sich die hohe Sterblichkeit der MERCİ- und Multi-MERCİ-Studien erklären.

Wie wir wissen, ist die Basilaristhrombose mit einer höheren Mortalität und einem schlechten neurologischen Outcome assoziiert. In der Metaanalyse von 16 Studien über die Basilaristhrombose zeigt sich eine Rekanalisationsrate von 81%, was mit Studien über Schlaganfällen im vorderen Zirkulationsgebiet vergleichbar ist. Die Mortalität in 3 Monaten beträgt 30%. Sie liegt damit deutlich über jener, aus den 5 großen Studien bezüglich Schlaganfall im vorderen Zirkulationsgebiet. (Gory, Eldesouky et al. 2015)

Unsere Mortalität von 21,4% liegt dazwischen. Nicht nur ein Schlaganfall im vorderen Stromgebiet sondern auch im hinteren Stromgebiet wurde behandelt. Wie aus der Tabelle 24 unter 4.4.3. ersichtlich ist, liegt die Mortalität beim Schlaganfall im vorderen Zirkulationsgebiet bei 8,1%. Im Gegensatz dazu beträgt die Sterblichkeit beim Schlaganfall im hinteren Stromgebiet 36,4%. Die zwei unterschiedlichen Häufigkeiten summieren sich zu einer gesamten Mortalität von 21,4%.

Der Tabelle 20 unter 4.3.2. ist zu entnehmen, dass der Rekanalisationsgrad weder signifikant das gute neurologische Outcome ($mRS \leq 2$) noch die 3-Monats-Mortalität beeinflusst. Bei den 61 Patienten mit gutem Rekanalisationsergebnis (TICI 2b/3) befinden sich 32 Patienten mit gutem neurologischem Ergebnis nach 3 Monaten ($mRS \leq 2$), was 52,5% aller Patienten dieser Gruppe entspricht. 2 von 9 Patienten (22,2%) mit einer erfolglosen Rekanalisation (TICI 0-2a) erreichten dieses Ergebnis. Dieser relativ große Zahlenunterschied erreichte aber keine statistische Signifikanz ($p=0,089>0,05$).

Das gleiche gilt auch für die 3-Monats-Mortalität. In der TICI 0-2a-Gruppe betrug die Mortalität 33,3% (3 Patienten). Im Gegensatz dazu sind bei der TICI 2b/3-Rekanalisationsgruppe 12 Patienten (19,7%) innerhalb der 3 Monate verstorben. Mit $p=0,294>0,05$ zeigt sich keine Signifikanz. Zu beachten ist, dass kein Patient in der TICI 0-2a Gruppe einem $mRS \leq 1$ erreicht hatte.

In der Abbildung 20 unter 4.3.2. zeigt sich nochmal die unterschiedliche Verteilung der mRS von beiden Gruppen. Setzt man den Mann-Whitney-U-Test zur Prüfung der

Signifikanz ein, kommt es zu $p=0,130$. Da $p=0,130$ größer als 0,05 ist, ist der Unterschied nicht statistisch signifikant.

Der Grund dafür ist möglicherweise die relativ kleine Anzahl von Patienten mit einer TICI 0-2a Rekanalisation.

Wie aus der Abbildung 20 ersichtlich ist, haben gut die Hälfte der Patienten mit einer erfolgreichen Rekanalisation keine guten neurologischen Ergebnisse. Andere Studien zeigen ähnliche Ergebnisse. (Khatiri, Abruzzo et al. 2009, Saver, Jahan et al. 2012, Berkhemer, Fransen et al. 2015, Campbell, Mitchell et al. 2015, Goyal, Demchuk et al. 2015, Jovin, Chamorro et al. 2015, Saver, Goyal et al. 2015)

Die möglichen Prädiktoren für die funktionelle Unabhängigkeit wurden untersucht.

Aus der Tabelle 21 unter 4.3.3. ist zu entnehmen, dass sich das Alter und die NIHSS als signifikante Prädiktoren erweisen lassen. Die Patienten mit einer funktionellen Unabhängigkeit ($mRS \leq 2$) waren jünger (63,5 gegenüber 66 Jahre, $p=0,029$) und litten unter weniger neurologischen Defiziten beim Schlaganfall (Median-NIHSS 10 gegenüber 16,5 Punkte, $p=0,007$).

Schon im neunzehnten Jahrhundert wurde herausgefunden, dass das Alter, die Ausgangs-NIHSS und der Zustand nach einem Schlaganfall mit der späteren funktionellen Abhängigkeit verbunden sind. (Kwakkel, Wagenaar et al. 1996, Adams, Davis et al. 1999) Diese Assoziation lässt sich durch eine endovaskuläre Behandlung nicht aufheben. Studien zeigen einen negativen Einfluss vom zunehmenden Alter und den NIHSS-Punkten auf das neurologische Langzeitergebnis. (Shi, Liebeskind et al. 2014, Berkhemer, Fransen et al. 2015, Daou, Chalouhi et al. 2015, Gory, Eldesouky et al. 2015)

Die Interventionsdauer und die Anzahl der verwendeten Retriever sowie die Retrieverdurchgänge sind in der Gruppe mit schlechterem neurologischem Ergebnis signifikant höher.

Eine verlängerte Interventionsdauer erhöhte nicht nur die Komplikationsrate, sondern auch die endgültigen mRS-Punkte. Die Gerätekosten sind ebenfalls erhöht. Deshalb schlagen Spiotta, Vargas et al. vor, dass nach einer gewissen Zeit die Intervention abgebrochen werden sollte. (Spiotta, Vargas et al. 2014)

Ebenfalls zeigt sich eine signifikante Assoziation zwischen der Pneumonie und der funktionellen Abhängigkeit nach dem Schlaganfall ($mRS \geq 3$) ($p=0,000$). Die Rate der Pneumonie lag bei 5,9% in der Gruppe mit einer funktionellen Unabhängigkeit. Im

Gegensatz dazu betrug die Häufigkeit der Pneumonie über 50% bei Patienten mit mRS ≥ 3 .

Die Pneumonien zählen zu den schwerwiegendsten Komplikationen in der Akutphase und sind mit einem dreifach-erhöhten Risiko für den 30-Tage-Tod verbunden. Gründe für die Pneumonie sind einerseits die Dysphagie, andererseits die postinterventionelle Vigilanzminderung aufgrund der Intubation und die liegende Magensonde. (Hilker, Poetter et al. 2003, Katzan, Cebul et al. 2003)

Der Rekanalisationsgrad wird nicht als signifikanter Prädiktor für das gute neurologische Ergebnis (mRS ≤ 2) bezeichnet. Die mRS ≤ 2 -Gruppe hat zwar eine höhere Rekanalisationsrate als die mRS ≥ 3 -Gruppe (94,1% gegenüber 80,6%), aber dieser Unterschied hebt keine Signifikanz hervor.

In anderen Studien wurde auch der mögliche Einfluss des Rekanalisationsgrades auf das neurologische Langzeitergebnis untersucht. Ein gutes neurologisches Ergebnis nach 3 Monaten (mRS ≤ 2) wurde nicht signifikant durch den Rekanalisationsgrad beeinflusst. Die ESCAPE-Studie berichtet von einer 72,4%igen Rekanalisationsrate mit 53%igem guten klinischen Ergebnis in 3 Monaten. (Goyal, Demchuk et al. 2015) Die ältere SWIFT-Studie zeigte eine 83%ige Rekanalisationsrate mit einem 58%igem guten Ergebnis (Saver, Jahan et al. 2012) und die STAR-Studie berichtete von einer 79,2%igen Rekanalisation mit 57,9%igem guten klinischen Ergebnis. (Khatri, Abruzzo et al. 2009) Anderen Studien zeigten auch ähnliche Ergebnisse, dass eben nicht alle Patienten mit einer erfolgreichen Rekanalisation mit guten klinischen Ergebnissen rauskommen. Das ist vor allem bei den älteren Patienten und bei den Patienten mit höheren NIHSS-Punkten der Fall. Linfante, Starosciak et al. berichteten, dass 49,6% der Patienten mit erfolgreicher Rekanalisation immer noch ein schlechtes Ergebnis nach 90 Tagen hatten. Trotz einer erfolgreichen Revaskularisation wurde das 3-Monats-Outcome eher von dem Alter und den schwereren neurologischen Defiziten (höhere NIHSS) beeinflusst. (Linfante, Starosciak et al. 2015) Auch die Thrombuslokalisation im hinteren Stromgebiet ist mit einer erhöhten Mortalität und einer funktionellen Abhängigkeit verbunden. (Saver, Jahan et al. 2012, Shi, Liebeskind et al. 2014, Berkhemer, Fransen et al. 2015, Daou, Chalouhi et al. 2015, Gory, Eldesouky et al. 2015)

5.4. Subgruppe

5.4.1. 6-Stunden-Zeitfenster

Die Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) gab 2016 die neue Empfehlung zur Behandlung von akuten Schlaganfällen heraus. Eine mechanische Thrombektomie ist für einen Gefäßverschluss im vorderen Kreislauf bis zu 6 Stunden (Zeitpunkt der Leistenpunktion) nach Auftreten der ersten Symptome empfohlen. Patienten mit einem akuten Basilarisverschluss sollten ebenfalls mit mechanischer Thrombektomie behandelt werden. Eine Obergrenze des Zeitfensters für einen Basilarisverschluss liegt hier nicht vor.

Das 6-Stunden-Zeitfenster ergibt sich aus den großen randomisierten Studien. (MR CLEAN (Berkhemer, Fransen et al. 2015); EXTEND-IA (Campbell, Mitchell et al. 2015); SWIFT-Prime (Saver, Goyal et al. 2015)) Die Wirksamkeit der mechanische Thrombektomie innerhalb der ersten 6 Stunden ist durch diese Studien belegt. Nach 6 Stunden sollte die mechanische Thrombektomie nur noch bei selektierten Patienten durchgeführt werden. Hierbei wird eine erweiterte Bildgebung benötigt.

Im UKJ wurde bei allen Patienten eine CT mit CT-Angiographie und -Perfusion durchgeführt. Wie unter 3.3. beschrieben wurde, wird anhand der Bildgebung die Indikation erstellt. Nicht nur Patienten, die innerhalb des 6-Stunden-Zeitfensters lagen, sondern auch Patienten, die außerhalb dieses Zeitfensters lagen, sowie Patienten mit unklarem Zeitfenster wurden endovaskulär behandelt.

Wie die Tabelle 22 unter 4.4.1. zeigt, gibt es einen signifikanten Unterschied beider Gruppen in den NIHSS-Punkten und der i.v.-Lyserate. Patienten innerhalb des 6-Stunden-Zeitfensters hatten signifikant höhere NIHSS-Punkte als Patienten außerhalb des Zeitfensters. (Median: 14 gegenüber 7, $p=0,001$). Der Leitlinie entsprechend bekamen Patienten außerhalb des 6-Stunden-Zeitfensters keine intravenöse Thrombolyse als Therapie. Im Gegensatz dazu bekamen 75% der Patienten innerhalb des 6-Stunden-Zeitfensters eine iv. Thrombolyse.

Hinsichtlich der Rekanalisationsrate zeigte sich, dass die Patienten außerhalb des 6-Stunden-Zeitfensters überlegen waren (83,1% in der ≤ 6 -Stunden-Gruppe und 100% in der >6 -Stunden-Gruppe), aber dieser Unterschied hebt keine Signifikanz hervor ($p=0,064$). Eine ähnliche Rate für die SICH, den 3-Monats-mRS-Erfolg und die 3-Monats-Mortalität konnte beobachtet werden. Wie vorhin besprochen wurde, zeigte sich bei den 3 Punkten ebenfalls keine statistische Signifikanz.

Die Rekanalisationsrate, die Komplikationsrate sowie das klinische Langzeitergebnis unterscheiden sich nicht signifikant in den beiden Gruppen. Es sind sogar bessere

Ergebnisse bei den Patienten außerhalb des Zeitfensters zu erkennen. Ein Weglassen des Zeitfensters konnte trotz dieser Tatsache nicht in Betracht gezogen werden, da die Patienten außerhalb des 6-Stunden-Zeitfensters einen signifikant leichteren Schlaganfall erlitten (niedrigere NIHSS-Punkte). Das spätere funktionelle Ergebnis ist stark von dem Schweregrad bzw. der Ausgangs-NIHSS abhängig. (Kwakkel, Wagenaar et al. 1996, Adams, Davis et al. 1999)

Aber die Sicherheit und die Effektivität der endovaskulären Behandlung für einen akuten ischämischen Schlaganfall bei Patienten außerhalb des 6-Stunden-Zeitfensters konnten trotzdem belegt werden.

Abou-Chebl berichtete, dass eine endovaskuläre Behandlung für einen akuten ischämischen Schlaganfall ohne Zeitfenstergrenze bei entsprechend ausgewählten Patienten sicher durchgeführt werden kann. Die Patientenselektion wurde anhand des Mismatch-Prinzipes durchgeführt. Das Perfusionismismatch wurde anhand der CBF- und CBV-Map festgestellt, welche zeigt, dass die Region mit Verminderung in der CBF-Map 20% größer ist als die Region mit CBV-Verminderung. Anhand der Zeit ab Symptombeginn bis zur Leistenpunktion wurden die Patienten in zwei Gruppen unterteilt, Früh- und Spätrekanalisation, mit Leistenpunktionszeit von 3,4 und 18,6 Stunden. Es kam zu einer ähnlichen Rekanalisationsrate in beiden Gruppen (82,8% in der Früh-Gruppe gegenüber 85,7% in der Spät-Gruppe; $p=1,0$). Auch die SICH-Rate und die 30-Tage-Mortalität sind ähnlich. Nach 30 Tagen erreichten 41,2% der Patienten in der Früh-Gruppe und 42,9% in der Spät-Gruppe eine funktionelle Unabhängigkeit ($p=0,902$). In dieser Studie zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied in beiden Gruppen hinsichtlich der NIHSS-Werte (20,9 in der Früh-Gruppe gegenüber 17,8 in der Spät-Gruppe; $p=0,048$), so wie unsere Ergebnisse. (Abou-Chebl 2010) Diese Studie belegte ebenfalls die Sicherheit der endovaskulären Behandlung für einen akuten ischämischen Schlaganfall bei größerem Zeitfenster.

Die Sicherheit dieser Studie und unser Ergebnis sind durch die Patientenselektion anhand des Perfusion-Mismatches gewährleistet. Zahlreiche andere Studien zeigten auch, dass die Reperfusion eine gute Wirkung nur bei einem großen Perfusion-Mismatch und einem kleinen nekrotischen Kern zeigt, anstatt bei einem kleinen Perfusion-Mismatch und einem relativ großen nekrotischen Kern. Die letzte Situation hebt nicht nur die Wirksamkeit der Reperfusion auf, sie ist auch mit einer erhöhten Komplikationsrate verbunden. (Wintermark, Flanders et al. 2006, Wintermark, Sanelli et al. 2013)

Anhand des Perfusion-Mismatches kann die endovaskuläre Thrombektomie ohne Zeitfenstergrenze bei ausgewählten Patienten sicher durchgeführt werden. Auch für Patienten außerhalb des 8-Stunden-Zeitfensters existierten gute Ergebnisse. (Natarajan, Snyder et al. 2009, Abou-Chebl 2010, Turk, Magarick et al. 2013)

5.4.2. Wake-Up-Stroke: Patienten mit unklarem Zeitfenster

Schlaganfälle während des Schlafes mit Symptomen beim Aufwachen machen ungefähr 25% aller akuten ischämischen Schlaganfälle aus. (Go, Mozaffarian et al. 2014) Wegen des unklaren Zeitfensters sind diese Patienten für eine intravenöse Thrombolyse kontraindiziert. Bei der hohen Inzidenz für den Wake-Up-Stroke ist eine Suche nach einer neuen Therapiemöglichkeit weiterhin sehr wichtig. In diesem Abschnitt wird unser Ergebnis für Patienten mit unklarem Zeitfenster dargestellt und mit Patienten innerhalb des 6-Stunden-Zeitfensters verglichen.

Wie die Tabelle 23 unter 4.4.2. zeigt, lag der NIHSS-Median von Patienten mit unklarem Zeitfenster bei 11,5 Punkten. Diese Patienten bekamen leitlinienentsprechend keine intravenöse Thrombolyse als Therapie. 30 Patienten (71,4%) hatten eine erfolgreiche Rekanalisation und die SICH -Rate betrug 2,4%. Insgesamt haben 42,1% der Patienten (8 von 19 Patienten) eine funktionelle Unabhängigkeit ($mRS \leq 2$) nach 3 Monaten erreicht. 6 von 19 Patienten waren innerhalb der 3 Monate verstorben, sodass die 90-Tage-Mortalität 31,6% betrug. Hinsichtlich der Ergebnisse beider Gruppen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Die Rekanalisationsrate, die SICH-Rate und das 3-Monats-Ergebnis sind ähnlich.

Diese Ergebnisse zeigen, dass eine Patientenselektion anhand des Perfusions-Mismatch-Prinzipes sicher und effektiv für Patienten mit unklarem Zeitfenster erscheint und eine neue Therapiemöglichkeit für den Wake-Up-Stroke darstellt.

Aber zu beachten ist, dass die Patienten mit unklarem Zeitfenster ein günstigeres Risikoprofil im Vergleich zu der anderen Gruppe hatten. Sie waren signifikant jünger (60 gegenüber 67 Jahre; $p=0,012$) und litten unter wenigen neurologischen Defiziten zum Zeitpunkt des Schlaganfalls (Median-NIHSS: 11,5 gegenüber 14; $p=0,052$). Beide Faktoren sind die wichtigsten Prädiktoren für das langzeitklinische Ergebnis. (Kwakkel, Wagenaar et al. 1996, Adams, Davis et al. 1999)

Die Literatur über den Wake-Up-Stroke ist begrenzt. In älteren Studien wurden die Patienten mit unklarem Zeitfenster mit Retrievern der alten Generation behandelt und

es zeigte sich ein vergleichbares Ergebnis wie bei den Patienten innerhalb des Zeitfensters. Aber das langzeitneurologische Ergebnis nach 3 Monaten ($mRS \leq 3$) war mit 30-40% nicht zufriedenstellend. (Natarajan, Snyder et al. 2009, Aghaebrahim, Leiva-Salinas et al. 2014) Mokin, Kan et al. präsentierten deren Ergebnisse mit Stent-Retrieveern bei Patienten mit Wake-Up-Stroke und berichteten eine Rekanalisationsrate von 69%. Ein gutes klinisches Ergebnis nach 3 Monaten wurde bei 48% der Patienten erreicht. (Mokin, Kan et al. 2015)

Diese beiden Ergebnisse liegen nah bei unseren Ergebnissen (UKJ: Rekanalisationsrate 71,4%; $mRS \leq 2$ in 3 Monaten: 42,1%).

Die Patientenselektion erfolgte ebenfalls anhand des Perfusion-Mismatch-Prinzipes. Das ist der mögliche Grund, warum die Ergebnisse keine wesentlichen Unterschiede im Vergleich zu Patienten mit klarem Zeitfenster zeigten.

Turk, Magarick et al. selektierten Patienten für eine endovaskuläre Therapie anhand des CT-Perfusionsbildes und stellten ähnliche Ergebnisse für Patienten innerhalb und außerhalb des 8 Stunden-Zeitfensters fest. Es gab keinen Unterschied im funktionalen Ergebnis zwischen den beiden Gruppen (42,8% in ≤ 8 -h-Gruppe und 41,9% in >8 -h-Gruppe erreichten 90-Tage- $mRS \leq 2$). Insgesamt hatten 20 Patienten (8,0%) SICH, ohne Unterschied zwischen den Gruppen ($p=1,0$). (Turk, Magarick et al. 2013) Diese Studie gibt ebenfalls einen Hinweis dafür, dass eine Patientenselektion anhand des Perfusionsimaging sinnvoll ist, anstatt eine reine Zeitfenster-basierte Selektion.

5.4.3. Thrombuslokalisation

Schlaganfälle im vorderen und hinteren Stromgebiet zeigen unterschiedliche Charaktere.

Ein subakuter bis akuter Basilarisverschluss ist mit einer höheren Mortalität und einer größeren funktionellen Abhängigkeit verbunden, im Vergleich mit einem Gefäßverschluss im vorderen Stromgebiet.

Die intravenöse Thrombolysetherapie bleibt weiterhin die primäre Therapie, aber die Effektivität ist eingeschränkt und nicht zufriedenstellend für die Basilaristhrombose. Ein signifikanter Vorteil einer i.a.-Thrombolyse, alleine oder kombiniert mit einer i.v.-Thrombolyse und/oder einer mechanischen Rekanalisation ist bislang aufgrund des fehlenden Nachweises der Wirksamkeit aus ausreichend großen randomisierten Studien nicht erwiesen. Die großen randomisierten Studien haben Schlaganfälle im hinteren Stromgebiet ausgeschlossen. Eine Metaanalyse von 45 Studien mit 2056

Patienten mit einem Basilarisverschluss stellte sicher, dass es zu einer Reduktion in der Mortalität und einer Verbesserung des Outcomes nach einer Rekanalisationstherapie (i.v.-Thrombolyse sowie endovaskuläre Rekanalisation) kam. (Kumar, Shahripour et al. 2015)

Nichtrandomisierte Fallserien mit einer Metaanalyse weisen darauf hin, dass eine endovaskuläre Behandlung mit Stent-Retrievern eine sichere Behandlungsmethode für Patienten mit einem Schlaganfall im hinteren Stromgebiet ist. Obwohl die Stent-Retriever eine gute Rekanalisationsrate zeigten, gibt es derzeit aber keine randomisierten klinischen Studien, die seine klinische Wirksamkeit im Vergleich mit einer Referenzbehandlung beurteilen. (Gory, Eldesouky et al. 2015)

Wie die Tabelle 24 unter 4.4.3. beschreibt, kam es mit ähnlichen mittleren NIHSS-Punkten (Vorderes Stromgebiet 13,9 gegenüber Hinteres Stromgebiet 12,4 Punkte) und Rekanalisationsrate (Vorderes 81,3% gegenüber Hinteres 40%) zu einer deutlich höheren Mortalität bei Patienten mit Schlaganfall im hinteren Stromgebiet (Vorderes 8,1% gegenüber Hinteres 36,4%). Die funktionelle Unabhängigkeit nach 3 Monaten (mRS ≤ 2) blieb in beiden Gruppen ähnlich (Vorderes 48,6% gegenüber Hinteres 48,5%). Aber zu beachten ist, dass die Patienten mit Verschluss im vorderen Stromgebiet deutlich jünger waren (60 gegenüber 67 Jahre; $p=0,012$). Mit relativ ungünstigem Risikoprofil kam es aber zu einem ähnlichen Langzeitergebnis. Die SICH-Rate beim Basilarisverschluss über den gesamten Zeitraum lag bei 9,1%, während für den Zeitraum von März 2013 bis März 2015 dieser Wert 6,1% betrug.

Gory, Eldesouky et al. publizierten eine Metaanalyse mit 312 Patienten und diese zeigte ähnliche Ergebnisse. Eine erfolgreiche Rekanalisation erreichten 81% der Patienten und ein gutes langzeitneurologisches Ergebnis (mRS ≤ 2) liegt nah an unseren Ergebnissen. Hier betrug es 42% und eine SICH wurde bei 4% aller Patienten festgestellt. (Gory, Eldesouky et al. 2015) Diese Ergebnisse stimmen auch mit den Daten aus der ENDO STROKE-Studie überein. Hier lag die Rekanalisationsrate bei 79% und ein gutes 3-Monats-Ergebnis zeigte sich bei 34% aller Patienten. (Singer, Berkefeld et al. 2015)

Beide Ergebnisse zeigten keine wesentlichen Unterschiede zu unseren Ergebnissen.

Alle diesen Daten legen nahe, dass eine Rekanalisation mit Stent-Retrievern bei Basilarisverschluss mit einer hohen Rekanalisationsrate assoziiert ist. Eine erfolgreiche Rekanalisation mit Stent-Retrievern bedeutet nicht unbedingt ein gutes

funktionelles Ergebnis. Dies kann wahrscheinlich durch die unterschiedlichen Patientencharaktere (Alter, Komorbidität) und den Schweregrad des Schlaganfalls erklärt werden. (Linfante, Starosciak et al. 2015, Singer, Berkefeld et al. 2015) Das gleiche Ergebnis wurde auch bei Schlaganfällen im vorderen Stromgebiet festgestellt. Ein weiterhin sehr wichtiges Kriterium ist die Zeit bis zur Rekanalisation. Eine schnelle Rekanalisation ist mit einem besseren funktionellen Ergebnis verbunden. (Vergouwen, Algra et al. 2012, Singer, Berkefeld et al. 2015)

Aktuell liegt aber noch keine randomisierte klinische Studie vor. Eine Überlegung zu anderen Therapiemöglichkeiten und eine eindeutige Obergrenze des Zeitfensters kann nicht angegeben werden. Aber die Sicherheit und die Effektivität von mechanischer Thrombektomie bei Basilarisverschluss wurden schon von unterschiedlichen Fallserien belegt. (Gory, Eldesouky et al. 2015, Singer, Berkefeld et al. 2015) Die Leitlinie empfiehlt daher eine mechanischen Thrombektomie gemeinsam mit einer intravenösen Thrombolyse bei Patienten mit akutem Basilarisverschluss, wenn keine Kontraindikationen vorliegen.

6. Schlussfolgerung

Schlaganfälle gehören zu den zweihäufigsten Todesursachen in Deutschland. (Eschenfelder, Zeller et al. 2006) Unbehandelt sterben circa 40% der Patienten nach Schlaganfall innerhalb des ersten Jahres. (Busch, Schienkiewitz et al. 2013) Ischämische Infarkte machen 80% aller Schlaganfälle aus und mehr als ein Viertel davon haben eine embolische Ursache. (Adams, Bendixen et al. 1993) Der große Meilenstein in der Schlaganfalltherapie ist die intravenöse Thrombolyse. Innerhalb des 4,5-Stunden-Zeitfensters zeigt sich eine gute und sichere Wirkung. Aber die Rekanalisationsrate durch die intravenöse Thrombolyse liegt nur bei 30-50% und die Reokklusionsrate beträgt mehr als 10% bei Patienten mit primärer klinischer Verbesserung. (Grotta, Welch et al. 2001) Wenn die Thrombuslänge über 8mm steigt, kommt die intravenöse Thrombolyse auch an ihre Grenzen. (Riedel, Zimmermann et al. 2011) Die endovaskuläre Behandlung bietet eine neue Ära für die Schlaganfallbehandlung, in dem der Thrombus endovaskulär über einen Katheter rausgeholt wird. Die ursprünglichen Retriever liefern kein zufriedenstellendes Ergebnis, und wurden nur als Second-Line-Therapie bei Patienten mit Kontraindikationen für eine i.v.-Thrombolyse verwendet. (Smith, Sung et al. 2005)

Deren Nachfolger, der Stent-förmige Retriever, zeigt eine gute und sichere Wirkung innerhalb von 6 Stunden ab Symptombeginn. Die Wirkung wurde von mehreren klinischen randomisierten Studien bei Patienten mit akutem Verschluss im vorderen Stromgebiet belegt. Daraufhin wurde die mechanische Thrombektomie 2016 von der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) zur Behandlung vom akuten Schlaganfall mit relevantem neurologischen Defizit und großem arteriellen Gefäßverschluss im vorderen Kreislauf bis zu 6 Stunden (Zeitpunkt der Leistenpunktion) nach Symptombeginn empfohlen. Patienten mit akutem Basilarisverschluss sollten ebenfalls mit einer mechanischen Thrombektomie behandelt werden. Eine Obergrenze des Zeitfensters für Basilarisverschlüsse liegt nicht vor. (Ringleb, Hamann et al. 2015)

Seit 2010 wurden die Schlaganfallpatienten bei uns mit einer endovaskulären Thrombektomie behandelt. Nicht nur für den Verschluss im vorderen Stromgebiet, sondern auch für den Verschluss im hinteren Stromgebiet. 57,7% aller behandelten Patienten wiesen einen Verschluss im vorderen Stromgebiet auf und die restlichen Patienten litten an einem Verschluss im hinteren Stromgebiet. Die gesamten Ergebnisse sind gut und mit anderen Studien vergleichbar. (Saver, Goyal et al. 2015,

Campbell, Mitchell et al. 2015) Die Einsatzrate des Stent-Retrievers betrug 80,8%, was der Leitlinienempfehlung entspricht. Als Sicherheitskriterium wurde SICH genommen und die gesamte SICH-Rate von 9,2% ist höher als die Rate aus anderen Studien. Wenn wir uns auf den Zeitraum der letzten zwei Jahre konzentrieren, sinkt die SICH-Rate auf 4,3% ab, was mit anderen Studien vergleichbar ist. (Rozeman, Wermer et al. 2016) Grund dafür ist ein vermehrter Einsatz von Stent-Retrievern und einer neuen Generation von Aspirationskathetern. Die Pneumonie trat häufig auf und wirkte sich negativ auf das langzeitneurologische Ergebnis aus. (Weimar, Roth et al. 2002, Koennecke, Belz et al. 2011) Ein möglicher Grund dafür ist die Vollnarkose. (by NonAnesthesiologists 2002, Hassan, Chaudhry et al. 2012) Weiterhin auffällig ist eine relativ lange Interventionsdauer von über zwei Stunden. Es wurde berichtet, dass eine Interventionsdauer von über 60 Minuten schon einen negativen Einfluss auf das klinische Ergebnis ausübt. (Khatri, Abruzzo et al. 2009) Trotz der negativen Einflüsse der Pneumonie und der relativ langen Interventionsdauer zeigten sich gute klinische Ergebnisse. Eine funktionelle Unabhängigkeit nach 3 Monaten konnte bei gut der Hälfte aller Patienten erreicht werden. Dieses Ergebnis ist vergleichbar mit den anderen randomisierten klinischen Studien. Das gleiche gilt auch für die Mortalität nach 3 Monaten. (Khatri, Abruzzo et al. 2009)

Die Indikationsstellung und die Patientenselektion erfolgten einerseits anhand des Zeitfensters, andererseits anhand des Perfusions-Diffusions-Mismatches. Hierbei zeigten Patienten außerhalb des 6-Stunden-Zeitfensters und Patienten mit unklarem Zeitfenster vergleichbare und gute Ergebnisse. Es weist darauf hin, dass anhand des Mismatch-Prinzips eine endovaskuläre Behandlung ohne Zeitgrenze bei ausgewählten Patienten sicher und effektiv erscheint. (Natarajan, Snyder et al. 2009, Abou-Chebl 2010, Turk, Magarick et al. 2013)

Hinsichtlich des Basilarisverschlusses sind die Ergebnisse gut und mit den anderen berichteten Studien vergleichbar. (Gory, Eldesouky et al. 2015, Singer, Berkefeld et al. 2015) Randomisierte klinische Studien über einen Basilarisverschluss liegen noch nicht vor, aber eine sichere und effektive endovaskuläre Thrombektomie ist in unserer Klinik durchgeführt worden.

Die endovaskuläre Behandlung bei akuten ischämischen Schlaganfällen stellt nach einer interdisziplinären Absprache und einer kritischen Abwägung der Bildgebung ein gutes Ergebnis dar und bietet zusätzlich eine neue Therapiemöglichkeit zur intravenösen Thrombolyse für Schlaganfallpatienten.

7. Literatur- und Quellenverzeichnis

- Abou-Chebl, A. (2010). "Endovascular Treatment of Acute Ischemic Stroke May Be Safely Performed With No Time Window Limit in Appropriately Selected Patients." Stroke **41**(9): 1996-2000.
- Abou-Chebl, A., R. Lin, M. S. Hussain, T. G. Jovin, E. I. Levy, D. S. Liebeskind, A. J. Yoo, D. P. Hsu, M. M. Rymer and A. H. Tayal (2010). "Conscious Sedation Versus General Anesthesia During Endovascular Therapy for Acute Anterior Circulation Stroke Preliminary Results From a Retrospective, Multicenter Study." Stroke **41**(6): 1175-1179.
- Abou-Chebl, A., S. D. Yeatts, B. Yan, K. Cockroft, M. Goyal, T. Jovin, P. Khatri, P. Meyers, J. Spilker and R. Sugg (2015). "Impact of general anesthesia on safety and outcomes in the endovascular arm of Interventional Management of Stroke (IMS) III Trial." Stroke **46**(8): 2142-2148.
- Adams, H. P., Jr., B. H. Bendixen, L. J. Kappelle, J. Biller, B. B. Love, D. L. Gordon and E. E. Marsh, 3rd (1993). "Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment." Stroke **24**(1): 35-41.
- Adams, H. P., Jr., P. H. Davis, E. C. Leira, K. C. Chang, B. H. Bendixen, W. R. Clarke, R. F. Woolson and M. D. Hansen (1999). "Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke: A report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST)." Neurology **53**(1): 126-131.
- Aghaebrahim, A., C. Leiva-Salinas, A. P. Jadhav, B. Jankowitz, S. Zaidi, M. Jumaa, X. Urra, E. Amorim, G. Zhu and D.-V. Giurgiutiu (2014). "Outcomes after endovascular treatment for anterior circulation stroke presenting as wake-up strokes are not different than those with witnessed onset beyond 8 hours." Journal of neurointerventional surgery: neurintsurg-2014-011316.
- Alexandrov, A. V. and J. C. Grotta (2002). "Arterial reocclusion in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator." Neurology **59**(6): 862-867.
- Astrup, J., B. K. Siesjö and L. Symon (1981). "Thresholds in cerebral ischemia-the ischemic penumbra." Stroke **12**(6): 723-725.
- Bashir, A., M. Andresen, J. Bartek, Jr., M. Cortsen, V. Eskesen and A. Wagner (2016). "Intra-arterial nimodipine for cerebral vasospasm after subarachnoid haemorrhage: Influence on clinical course and predictors of clinical outcome." Neuroradiol J **29**(1): 72-81.
- Behme, D., L. Gondecki, S. Fiethen, A. Kowoll, A. Mpotsaris and W. Weber (2014). "Complications of mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke-a retrospective single-center study of 176 consecutive cases." Neuroradiology **56**(6): 467-476.
- Berger, C., M. Fiorelli, T. Steiner, W. R. Schabitz, L. Bozzao, E. Bluhmki, W. Hacke and R. von Kummer (2001). "Hemorrhagic transformation of ischemic brain tissue: asymptomatic or symptomatic?" Stroke **32**(6): 1330-1335.
- Berkhemer, O. A., P. S. Fransen, D. Beumer, L. A. vandenBerg, H. F. Lingsma, A. J. Yoo, W. J. Schonewille, J. A. Vos, P. J. Nederkoorn, M. J. Wermer, M. A. van Walderveen, J. Staals, J. Hofmeijer, J. A. van Oostayen, G. J. Lycklama a Nijeholt, J. Boiten, P. A. Brouwer, B. J. Emmer, S. F. de Bruijn, L. C. van Dijk, L. J. Kappelle, R. H. Lo, E. J. van Dijk, J. de Vries, P. L. de Kort, W. J. van Rooij, J. S. van den Berg, B. A. van Hasselt, L. A. Aerden, R. J. Dallinga, M. C. Visser, J. C. Bot, P. C. Vroomen, O. Eshghi, T. H. Schreuder, R. J. Heijboer, K. Keizer, A. V. Tielbeek, H. M. den Hertog, D. G. Gerrits, R. M. van den Berg-Vos, G. B. Karas, E. W. Steyerberg, H. Z. Flach, H. A. Marquering, M. E. Sprengers, S. F. Jenniskens, L. F. Beenen, R. van den Berg, P. J. Koudstaal, W. H. van Zwam, Y. B. Roos, A. van der Lugt, R. J. van Oostenbrugge, C. B. Majoie, D. W. Dippel and M. C. Investigators (2015). "A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke." N Engl J Med **372**(1): 11-20.
- Brinjikji, W., M. H. Murad, A. Rabinstein, H. Cloft, G. Lanzino and D. F. Kallmes (2015). "Conscious sedation versus general anesthesia during endovascular acute ischemic stroke treatment: a systematic review and meta-analysis." American Journal of Neuroradiology **36**(3): 525-529.
- Broderick, J. P., Y. Y. Palesch, A. M. Demchuk and S. D. Yeatts (2013). "Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke." N Engl J Med.
- Busch, M. A., A. Schienkiewitz, E. Nowossadeck and A. Gosswald (2013). "[Prevalence of stroke in adults aged 40 to 79 years in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]." Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz **56**(5-6): 656-660.

by Non-Anesthesiologists, A. (2002). "Practice guidelines for sedation and analgesia by non-anesthesiologists." Anesthesiology **96**(4): 1004-1017.

Campbell, B. C., P. J. Mitchell, T. J. Kleinig, H. M. Dewey, L. Churilov, N. Yassi, B. Yan, R. J. Dowling, M. W. Parsons, T. J. Oxley, T. Y. Wu, M. Brooks, M. A. Simpson, F. Miteff, C. R. Levi, M. Krause and T. J. Harrington (2015). "Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection." N Engl J Med.

Chavhan, G. B., P. S. Babyn, B. Thomas, M. M. Shroff and E. M. Haacke (2009). "Principles, Techniques, and Applications of T2*-based MR Imaging and Its Special Applications." Radiographics **29**(5): 1433-U1272.

Ciccone, A., L. Valvassori, M. Nichelatti, A. Sgoifo, M. Ponzio, R. Sterzi, E. Boccardi and S. E. Investigators (2013). "Endovascular treatment for acute ischemic stroke." N Engl J Med **368**(10): 904-913.

Daou, B., N. Chalouhi, R. M. Starke, R. Dalyai, K. Hentschel, P. Jabbour, R. Rosenwasser and S. I. Tjoumakaris (2015). "Predictors of Outcome, Complications, and Recanalization of the Solitaire Device: A Study of 89 Cases." Neurosurgery **77**(3): 355-360.

Davalos, A., V. M. Pereira, R. Chapot, A. Bonafe, T. Andersson, J. Gralla and S. Grp (2012). "Retrospective Multicenter Study of Solitaire FR for Revascularization in the Treatment of Acute Ischemic Stroke." Stroke **43**(10): 2699-+.

Davis, M. J., B. K. Menon, L. B. Baghirzada, C. R. Campos-Herrera, M. Goyal, M. D. Hill and D. P. Archer (2012). "Anesthetic management and outcome in patients during endovascular therapy for acute stroke." The Journal of the American Society of Anesthesiologists **116**(2): 396-405.

del Zoppo, G. J., R. T. Higashida, A. J. Furlan, M. S. Pessin, H. A. Rowley and M. Gent (1998). "PROACT: a phase II randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke. PROACT Investigators. Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism." Stroke **29**(1): 4-11.

Delzoppo, G. J., K. Poeck, M. S. Pessin, S. M. Wolpert, A. J. Furlan, A. Ferbert, M. J. Alberts, J. A. Zivin, L. Wechsler, O. Busse, R. Greenlee, L. Brass, J. P. Mohr, E. Feldmann, W. Hacke, C. S. Kase, J. Biller, D. Gress and S. M. Otis (1992). "Recombinant Tissue Plasminogen-Activator in Acute Thrombotic and Embolic Stroke." Annals of Neurology **32**(1): 78-86.

Donnan, G. A., J.-C. Baron, H. Ma and S. M. Davis (2009). "Penumbra selection of patients for trials of acute stroke therapy." The Lancet Neurology **8**(3): 261-269.

Eastwood, J. D., M. H. Lev, M. Wintermark, C. Fitzek, D. P. Barboriak, D. M. DeLong, T. Y. Lee, T. Azhari, M. Herzau, V. R. Chilukuri and J. M. Provenzale (2003). "Correlation of early dynamic CT perfusion imaging with whole-brain MR diffusion and perfusion imaging in acute hemispheric stroke." AJNR Am J Neuroradiol **24**(9): 1869-1875.

Emerson, J., K. R. Lees, P. Lyden, L. Blackwell, G. Albers, E. Bluhmki, T. Brott, G. Cohen, S. Davis, G. Donnan, J. Grotta, G. Howard, M. Kaste, M. Koga, R. von Kummer, M. Lansberg, R. I. Lindley, G. Murray, J. M. Olivot, M. Parsons, B. Tilley, D. Toni, K. Toyoda, N. Wahlgren, J. Wardlaw, W. Whiteley, G. J. del Zoppo, C. Baigent, P. Sandercock, W. Hacke and S. T. Trialists (2014). "Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials." Lancet **384**(9958): 1929-1935.

Emiru, T., S. A. Chaudhry and A. I. Qureshi (2014). "A survey of preprocedural intubation practices for endovascular treatment of acute ischemic stroke." Journal of vascular and interventional neurology **7**(3): 30.

Eschenfelder, C., J. A. Zeller and R. Stengele (2006). "Schlaganfall. Ursachen und Klassifikation." Hämostasieologie: 298-308.

Familienmedizin, D. G. f. A. u. S3-Leitlinie Schlaganfall. AWMF-Register-Nr. 053/011.

Findlay, J. M., J. Nisar and T. Darsaut (2016). "Cerebral Vasospasm: A Review." Can J Neurol Sci **43**(1): 15-32.

Fugate, J. E., A. M. Klunder and D. F. Kallmes (2013). "What Is Meant by 'TICI'?" American Journal of Neuroradiology **34**(9): 1792-1797.

Furlan, A., R. Higashida, L. Wechsler, M. Gent, H. Rowley, C. Kase, M. Pessin, A. Ahuja, F. Callahan, W. M. Clark, F. Silver and F. Rivera (1999). "Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism." JAMA **282**(21): 2003-2011.

Go, A. S., D. Mozaffarian, V. L. Roger, E. J. Benjamin, J. D. Berry, M. J. Blaha, S. Dai, E. S. Ford, C. S. Fox and S. Franco (2014). "Heart disease and stroke statistics-2014 update." Circulation **129**(3).

Gory, B., I. Eldesouky, R. Sivan-Hoffmann, M. Rabilloud, E. Ong, R. Riva, D. N. Gherasim, A. Turjman, N. Nighoghossian and F. Turjman (2015). "Outcomes of stent retriever thrombectomy in basilar artery occlusion: an observational study and systematic review." J Neurol Neurosurg Psychiatry.

Goyal, M., A. M. Demchuk, B. K. Menon, M. Eesa, J. L. Rempel, J. Thornton, D. Roy, T. G. Jovin, R. A. Willinsky, B. L. Sapkota, D. Dowlatshahi, D. F. Frei, N. R. Kamal, W. J. Montanera, A. Y. Poppe, K. J. Ryckborst, F. L. Silver, A. Shuaib, D. Tampieri, D. Williams, O. Y. Bang and B. W. Baxter (2015). "Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke." N Engl J Med.

Grotta, J. C., K. M. Welch, S. C. Fagan, M. Lu, M. R. Frankel, T. Brott, S. R. Levine and P. D. Lyden (2001). "Clinical deterioration following improvement in the NINDS rt-PA Stroke Trial." Stroke **32**(3): 661-668.

Hacke, W., G. Donnan, C. Fieschi, M. Kaste, R. von Kummer, J. P. Broderick, T. Brott, M. Frankel, J. C. Grotta, E. C. Haley, Jr., T. Kwiatkowski, S. R. Levine, C. Lewandowski, M. Lu, P. Lyden, J. R. Marler, S. Patel, B. C. Tilley, G. Albers, E. Bluhmki, M. Wilhelm, S. Hamilton, A. T. Investigators, E. T. Investigators and N. r.-P. S. G. Investigators (2004). "Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials." Lancet **363**(9411): 768-774.

Hacke, W., M. Kaste, E. Bluhmki, M. Brozman, A. Davalos, D. Guidetti, V. Larrue, K. R. Lees, Z. Medeghri, T. Machnig, D. Schneider, R. von Kummer, N. Wahlgren, D. Toni and E. Investigators (2008). "Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke." N Engl J Med **359**(13): 1317-1329.

Hacke, W., M. Kaste, C. Fieschi, R. von Kummer, A. Davalos, D. Meier, V. Larrue, E. Bluhmki, S. Davis, G. Donnan, D. Schneider, E. Diez-Tejedor and P. Trouillas (1998). "Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators." Lancet.

Hassan, A. E., S. A. Chaudhry, H. Zacharatos, R. Khatri, U. Akbar, M. F. K. Suri and A. I. Qureshi (2012). "Increased rate of aspiration pneumonia and poor discharge outcome among acute ischemic stroke patients following intubation for endovascular treatment." Neurocritical care **16**(2): 246-250.

Hendén, P. L., A. Rentzos, J.-E. Karlsson, L. Rosengren, H. Sundeman, B. Reinsfelt and S.-E. Ricksten (2015). "Hypotension during endovascular treatment of ischemic stroke is a risk factor for poor neurological outcome." Stroke **46**(9): 2678-2680.

Heuschmann, P. U., O. Busse, M. Wagner, M. Endres, A. Villringer, J. Röther, P. Kolominsky-Rabas and K. Berger (2010). "Frequency and care of stroke in Germany." Aktuelle Neurologie **37**(07): 333-340.

Hilker, R., C. Poetter, N. Findeisen, J. Sobesky, A. Jacobs, M. Neveling and W.-D. Heiss (2003). "Nosocomial pneumonia after acute stroke implications for neurological intensive care medicine." Stroke **34**(4): 975-981.

Imai, K., T. Mori, H. Izumoto and M. Watanabe (2005). "Successful thrombectomy in acute terminal internal carotid occlusion using a basket type microsnare in conjunction with temporary proximal occlusion: A case report." American Journal of Neuroradiology **26**(6): 1395-1398.

Investigators, I. I. T. (2007). "The Interventional Management of Stroke (IMS) II Study." Stroke **38**(7): 2127-2135.

Investigators, I. M. S. S. (2004). "Combined intravenous and intra-arterial recanalization for acute ischemic stroke: the Interventional Management of Stroke Study." Stroke **35**(4): 904-911.

Jagani, M., W. Brinjikji, A. A. Rabinstein, J. J. Pasternak and D. F. Kallmes (2016). "Hemodynamics during anesthesia for intra-arterial therapy of acute ischemic stroke." Journal of neurointerventional surgery **8**(9): 883-888.

Jansen, O. and H. Brückmann (2011). Interventionelle Therapie des Schlaganfalls, Georg Thieme Verlag.

John, S., M. S. Hussain, G. Toth, M. Bain, K. Uchino and F. K. Hui (2014). "Initial Experience Using the 5MAX ACE Reperfusion Catheter in Intra-arterial Therapy for Acute Ischemic Stroke." J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg **16**(4): 350-357.

Jovin, T. G., A. Chamorro, E. Cobo, M. A. de Miquel, C. A. Molina, A. Rovira, L. San Román, J. Serena, S. Abilleira, M. Ribó, M. Millán, X. Urra, P. Cardona, E. López-Cancio, A. Tomasello, C. Castaño, J. Blasco, L. Aja, L. Dorado, H. Quesada, M. Rubiera, M. Hernandez-Pérez, M. Goyal, A. M. Demchuk, R. von Kummer, M. Gallofré and A. Dávalos (2015). "Thrombectomy within 8 Hours after Symptom Onset in Ischemic Stroke." New England Journal of Medicine **372**(24): 2296-2306.

Jumaa, M. A., F. Zhang, G. Ruiz-Ares, T. Gelzinis, A. M. Malik, A. Aleu, J. I. Oakley, B. Jankowitz, R. Lin and V. Reddy (2010). "Comparison of safety and clinical and radiographic outcomes in endovascular acute stroke therapy for proximal middle cerebral artery occlusion with intubation and general anesthesia versus the nonintubated state." Stroke **41**(6): 1180-1184.

Kang, D. H., Y. H. Hwang, Y. S. Kim, J. Park, O. Kwon and C. Jung (2011). "Direct thrombus retrieval using the reperfusion catheter of the penumbra system: forced-suction thrombectomy in acute ischemic stroke." AJNR Am J Neuroradiol.

Kase, C., A. Furlan, L. Wechsler, R. Higashida, H. Rowley, R. Hart, G. Molinari, L. Frederick, H. Roberts and J. Gebel (2001). "Cerebral hemorrhage after intra-arterial thrombolysis for ischemic stroke The PROACT II trial." Neurology **57**(9): 1603-1610.

Katzan, I., R. Cebul, S. Husak, N. Dawson and D. Baker (2003). "The effect of pneumonia on mortality among patients hospitalized for acute stroke." Neurology **60**(4): 620-625.

Khatri, P., T. Abruazzo, S. D. Yeatts, C. Nichols, J. P. Broderick, T. A. Tomsick and I. I. I. Investigators (2009). "Good clinical outcome after ischemic stroke with successful revascularization is time-dependent." Neurology **73**(13): 1066-1072.

Khatri, P., J. Neff, J. P. Broderick, J. C. Khoury, J. Carrozzella, T. Tomsick and I. I. I. Investigators (2005). "Revascularization end points in stroke interventional trials: recanalization versus reperfusion in IMS-I." Stroke **36**(11): 2400-2403.

Kidwell, C. S., R. Jahan, J. Gornbein, J. R. Alger, V. Nenov, Z. Ajani, L. Feng, B. C. Meyer, S. Olson, L. H. Schwamm, A. J. Yoo, R. S. Marshall, P. M. Meyers, D. R. Yavagal, M. Wintermark, J. Guzy, S. Starkman, J. L. Saver and M. R. Investigators (2013). "A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke." N Engl J Med **368**(10): 914-923.

Koennecke, H. C., W. Belz, D. Berfelde, M. Endres, S. Fitzek, F. Hamilton, P. Kreitsch, B. M. Mackert, D. G. Nabavi, C. H. Nolte, W. Pohls, I. Schmehl, B. Schmitz, M. von Brevern, G. Walter, P. U. Heuschmann and B. S. R. Investigato (2011). "Factors influencing in-hospital mortality and morbidity in patients treated on a stroke unit." Neurology **77**(10): 965-972.

Kowoll, A., A. Weber, A. Mpotsaris, D. Behme and W. Weber (2015). "Direct aspiration first pass technique for the treatment of acute ischemic stroke: initial experience at a European stroke center." J Neurointerv Surg.

Kumar, G., R. B. Shahripour and A. V. Alexandrov (2015). "Recanalization of acute basilar artery occlusion improves outcomes: a meta-analysis." J Neurointerv Surg **7**(12): 868-874.

Kwakkel, G., R. C. Wagenaar, B. J. Kollen and G. J. Lankhorst (1996). "Predicting disability in stroke—a critical review of the literature." Age and ageing **25**(6): 479-489.

Lansberg, M. G., M. Schrooten, E. Bluhmki, V. N. Thijs and J. L. Saver (2009). "Treatment time-specific number needed to treat estimates for tissue plasminogen activator therapy in acute stroke based on shifts over the entire range of the modified Rankin Scale." Stroke **40**(6): 2079-2084.

Lees, K. R., E. Bluhmki, R. von Kummer, T. G. Brott, D. Toni, J. C. Grotta, G. W. Albers, M. Kaste, J. R. Marler, S. A. Hamilton, B. C. Tilley, S. M. Davis, G. A. Donnan and W. Hacke (2010). "Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials." Lancet.

Linfante, I., A. K. Starosciak, G. R. Walker, G. Dabus, A. C. Castonguay, R. Gupta, C.-H. J. Sun, C. Martin, W. E. Holloway and N. Mueller-Kronast (2015). "Predictors of poor outcome despite recanalization: a multiple regression analysis of the NASA registry." Journal of neurointerventional surgery: neurintsurg-2014-011525.

Linn, J., M. Wiesmann and H. Brückmann (2011). Atlas Klinische Neuroradiologie des Gehirns, Springer-Verlag.

McDonald, J. S., W. Brinjikji, A. A. Rabinstein, H. J. Cloft, G. Lanzino and D. F. Kallmes (2015). "Conscious sedation versus general anaesthesia during mechanical thrombectomy for stroke: a propensity score analysis." Journal of NeuroInterventional Surgery **7**(11): 789-794.

Mokin, M., P. Kan, S. Sivakanthan, E. Veznedaroglu, M. J. Binning, K. M. Liebman, P. R. Jethwa, R. D. t. Turner, A. S. Turk, S. K. Natarajan, A. H. Siddiqui and E. I. Levy (2015). "Endovascular therapy of wake-up strokes in the modern era of stent retriever thrombectomy." J Neurointerv Surg.

Mokin, M., S. Morr, S. K. Natarajan, N. Lin, K. V. Snyder, L. N. Hopkins, A. H. Siddiqui and E. I. Levy (2015). "Thrombus density predicts successful recanalization with Solitaire stent retriever thrombectomy in acute ischemic stroke." J Neurointerv Surg **7**(2): 104-107.

Mourand, I., H. Brunel, V. Costalat, C. Riquelme, K. Lobotesis, D. Milhaud, C. Héroum, C. Arquizan, M. Moynier and A. Bonafé (2011). "Mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke: catch device." American Journal of Neuroradiology **32**(8): 1381-1385.

Mozaffarian, D., E. J. Benjamin and A. S. Go (2015). "Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association." Circulation.

Muchada, M., D. Rodriguez-Luna, J. Pagola, A. Flores, E. Sanjuan, P. Meler, S. Boned, J. Alvarez-Sabin, M. Ribo, C. A. Molina and M. Rubiera (2014). "Impact of time to treatment on tissue-type plasminogen activator-induced recanalization in acute ischemic stroke." Stroke **45**(9): 2734-2738.

Muscedere, J., T. Sinuff, D. K. Heyland, P. M. Dodek, S. P. Keenan, G. Wood, X. Jiang, A. G. Day, D. Laporta and M. Klompas (2013). "The clinical impact and preventability of ventilator-associated conditions in critically ill patients who are mechanically ventilated." Chest **144**(5): 1453-1460.

Nambiar, V., S. Sohn, M. Almekhlafi, H. Chang, S. Mishra, E. Qazi, M. Eesa, A. Demchuk, M. Goyal and M. Hill (2014). "CTA collateral status and response to recanalization in patients with acute ischemic stroke." American Journal of Neuroradiology **35**(5): 884-890.

Natarajan, S. K., K. V. Snyder, A. H. Siddiqui, C. C. Ionita, L. N. Hopkins and E. I. Levy (2009). "Safety and effectiveness of endovascular therapy after 8 hours of acute ischemic stroke onset and wake-up strokes." Stroke **40**(10): 3269-3274.

NINDS (1995). "Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group." N Engl J Med.

Nogueira, R. G., H. L. Lutsep, R. Gupta, T. G. Jovin, G. W. Albers, G. A. Walker, D. S. Liebeskind, W. S. Smith and T. Trialists (2012). "Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): a randomised trial." Lancet **380**(9849): 1231-1240.

Paramasivam, S. (2015). "Current trends in the management of acute ischemic stroke." Neurol India **63**(5): 665-672.

Penumbra Pivotal Stroke Trial, I. (2009). "The penumbra pivotal stroke trial: safety and effectiveness of a new generation of mechanical devices for clot removal in intracranial large vessel occlusive disease." Stroke **40**(8): 2761-2768.

Pereira, V. M., A. P. Narata, A. M. Gonzalez, R. Sztajzel and K.-O. Lovblad (2012). "Use of stentriever in acute stroke: tips, tricks, and current results." Techniques in vascular and interventional radiology **15**(1): 68-77.

Perez, M. A., E. Miloslavski, S. Fischer, H. Bazner and H. Henkes (2012). "Intracranial thrombectomy using the Solitaire stent: a historical vignette." Journal of Neurointerventional Surgery **4**(6).

Rha, J. H. and J. L. Saver (2007). "The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: a meta-analysis." Stroke.

Riedel, C. H., P. Zimmermann, U. Jensen-Kondering, R. Stingele, G. Deuschl and O. Jansen (2011). "The Importance of Size Successful Recanalization by Intravenous Thrombolysis in Acute Anterior Stroke Depends on Thrombus Length." Stroke **42**(6): 1775-1777.

Riedel, C. H., P. Zimmermann, U. Jensen-Kondering, R. Stingele, G. Deuschl and O. Jansen (2011). "The importance of size: successful recanalization by intravenous thrombolysis in acute anterior stroke depends on thrombus length." Stroke **42**(6): 1775-1777.

Ringleb, P. A., G. F. Hamann, J. Röther, O. Jansen and C. G. Veltkamp (2015). "Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls – Ergänzung 2015 – Rekanalisierende Therapie – Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie." Deutsche Gesellschaft für Neurologie.

Rosenberg, M. and J. Weaver (1991). "General anesthesia." Anesthesia progress **38**(4-5): 172.

Rozeman, A. D., M. J. Wermer, J. A. Vos, G. J. Nijeholt, D. Beumer, O. A. Berkhemer, D. W. Dippel, A. Algra, J. Boiten, W. J. Schonewille and M. C. P. S. Group (2016). "Evolution of Intra-arterial Therapy for Acute Ischemic Stroke in The Netherlands: MR CLEAN Pretrial Experience." J Stroke Cerebrovasc Dis **25**(1): 115-121.

Saver, J. L., M. Goyal, A. Bonafe, H. C. Diener, E. I. Levy, V. M. Pereira, G. W. Albers, C. Cognard, D. J. Cohen, W. Hacke, O. Jansen, T. G. Jovin, H. P. Mattle, R. G. Nogueira, A. H. Siddiqui, D. R. Yavagal, B. W. Baxter, T. G. Devlin, D. K. Lopes, V. K. Reddy, R. du Mesnil de Rochemont, O. C. Singer, R. Jahan and S. P. Investigators (2015). "Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke." N Engl J Med.

Saver, J. L., R. Jahan, E. I. Levy, T. G. Jovin, B. Baxter, R. G. Nogueira, W. Clark, R. Budzik, O. O. Zaidat and S. Trialists (2012). "Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): a randomised, parallel-group, non-inferiority trial." Lancet.

Schild, H. (2003). Angiographie, Georg Thieme Verlag.

Schönenberger, S., L. Uhlmann, W. Hacke, S. Schieber, S. Mundiyanapurath, J. C. Purrucker, S. Nagel, C. Klose, J. Pfaff and M. Bendszus (2016). "Effect of conscious sedation vs general anesthesia on early neurological improvement among patients with ischemic stroke undergoing endovascular thrombectomy: a randomized clinical trial." Jama **316**(19): 1986-1996.

Schwaiger, B. J., F. Kober, A. S. Gersing, J. F. Kleine, S. Wunderlich, C. Zimmer, H. Poppert and S. Prothmann (2014). "The pREset Stent Retriever for Endovascular Treatment of Stroke Caused by MCA Occlusion: Safety and Clinical Outcome." Clin Neuroradiol.

Shi, Z. S., D. S. Liebeskind, B. Xiang, S. G. Ge, L. Feng, G. W. Albers, R. Budzik, T. Devlin, R. Gupta, O. Jansen, T. G. Jovin, M. Killer-Oberpfalzer, H. L. Lutsep, J. Macho, R. G. Nogueira, M. Rymer, W. S. Smith, N. Wahlgren, G. R. Duckwiler, T. Multi Merci and T. Investigators (2014). "Predictors of functional dependence despite successful revascularization in large-vessel occlusion strokes." Stroke **45**(7): 1977-1984.

Singer, O. C., J. Berkefeld, C. H. Nolte, G. Böhner, H. P. Haring, J. Trenkler, K. Gröschel, W. Müller—Forell, K. Niederkorn and H. Deutschmann (2015). "Mechanical recanalization in basilar artery occlusion: the ENDOSTROKE study." Annals of neurology **77**(3): 415-424.

Smith, W. S., G. Sung, J. Saver, R. Budzik, G. Duckwiler, D. S. Liebeskind, H. L. Lutsep, M. M. Rymer, R. T. Higashida, S. Starkman, Y. P. Gobin, M. I. Multi, D. Frei, T. Grobelny, F. Hellinger, D. Huddle, C. Kidwell, W. Koroshetz, M. Marks, G. Nesbit and I. E. Silverman (2008). "Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: final results of the Multi MERCI trial." Stroke **39**(4): 1205-1212.

Smith, W. S., G. Sung, S. Starkman, J. L. Saver, C. S. Kidwell, Y. P. Gobin, H. L. Lutsep, G. M. Nesbit, T. Grobelny, M. M. Rymer, I. E. Silverman, R. T. Higashida, R. F. Budzik, M. P. Marks and M. T. Investigators (2005). "Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial." Stroke **36**(7): 1432-1438.

Soize, S., C. Barbe, K. Kadziolka, L. Estrade, I. Serre and L. Pierot (2013). "Predictive factors of outcome and hemorrhage after acute ischemic stroke treated by mechanical thrombectomy with a stent-retriever." Neuroradiology **55**(8): 977-987.

Soize, S., K. Kadziolka, L. Estrade, I. Serre, C. Barbe and L. Pierot (2014). "Outcome after mechanical thrombectomy using a stent retriever under conscious sedation: comparison between tandem and single occlusion of the anterior circulation." J Neuroradiol **41**(2): 136-142.

Spiotta, A. M., J. Vargas, H. Hawk, R. Turner, M. I. Chaudry, H. Battenhouse and A. S. Turk (2014). "Hounsfield unit value and clot length in the acutely occluded vessel and time required to achieve thrombectomy, complications and outcome." Journal of Neurointerventional Surgery **6**(6): 423-427.

Spiotta, A. M., J. Vargas, R. Turner, M. I. Chaudry, H. Battenhouse and A. S. Turk (2014). "The golden hour of stroke intervention: effect of thrombectomy procedural time in acute ischemic stroke on outcome." Journal of Neurointerventional Surgery **6**(7): 511-516.

Suh, S. H., H. J. Cloft, J. E. Fugate, A. A. Rabinstein, D. S. Liebeskind and D. F. Kallmes (2013). "Clarifying Differences Among Thrombolysis in Cerebral Infarction Scale Variants Is the Artery Half Open or Half Closed?" Stroke **44**(4): 1166-1168.

Takahashi, C., C. W. Liang, D. S. Liebeskind and J. D. Hinman (2014). "To tube or not to tube? The role of intubation during stroke thrombectomy." Frontiers in neurology **5**.

Takahashi, C. E., A. M. Brambrink, M. F. Aziz, E. Macri, J. Raines, A. Multani-Kohol, H. E. Hinson, H. L. Lutsep, W. M. Clark and J. D. Fields (2014). "Association of intraprocedural blood pressure and end tidal carbon dioxide with outcome after acute stroke intervention." Neurocritical care **20**(2): 202-208.

Talke, P. O., D. Sharma, E. J. Heyer, S. D. Bergese, K. A. Blackham and R. D. Stevens (2014). "Society for Neuroscience in Anesthesiology and Critical Care Expert consensus statement: anesthetic management of endovascular treatment for acute ischemic stroke*: endorsed by the Society of NeuroInterventional Surgery and the Neurocritical Care Society." Journal of neurosurgical anesthesiology **26**(2): 95-108.

Thomalla, G., H. J. Audebert, K. Berger, J. B. Fiebach, J. Fiehler, M. Kaps, T. Neumann-Haefelin, P. D. Schellinger, M. Siebler, J. Sobesky, A. Villringer, O. W. Witte and J. Rother (2009). "Imaging in Stroke - An Overview and Recommendations from the German Competence Network Stroke." Aktuelle Neurologie **36**(7): 354-367.

Tomsick, T., J. Broderick, J. Carrozella, P. Khatri, M. Hill, Y. Palesch, J. Khoury and I. I. I. Interventional Management of Stroke (2008). "Revascularization results in the Interventional Management of Stroke II trial." AJNR Am J Neuroradiol.

Trialists' Collaboration, S. U. (2013). "Organised inpatient (stroke unit) care for stroke." Cochrane Database Syst Rev **9**.

Turk, A. S., D. Frei, D. Fiorella, J. Mocco, B. Baxter, A. Siddiqui, A. Spiotta, M. Mokin, M. Dewan, S. Quarfordt, H. Battenhouse, R. Turner and I. Chaudry (2014). "ADAPT FAST study: a direct aspiration first pass technique for acute stroke thrombectomy." J Neurointerv Surg **6**(4): 260-264.

Turk, A. S., J. A. Magarik, D. Frei, K. M. Fargen, I. Chaudry, C. A. Holmstedt, J. Nicholas, J. Mocco, R. D. Turner, D. Huddle, D. Loy, R. Bellon, G. Dooley, R. Adams, M. Whaley, C. Fanale and E. Jauch (2013). "CT perfusion-guided patient selection for endovascular recanalization in acute ischemic stroke: a multicenter study." J Neurointerv Surg **5**(6): 523-527.

Turk, A. S., A. Spiotta, D. Frei, J. Mocco, B. Baxter, D. Fiorella, A. Siddiqui, M. Mokin, M. Dewan, H. Woo, R. Turner, H. Hawk, A. Miranpuri and I. Chaudry (2014). "Initial clinical experience with the ADAPT technique: a direct aspiration first pass technique for stroke thrombectomy." J Neurointerv Surg **6**(3): 231-237.

Vargas, J., A. Spiotta, K. Fargen, R. Turner, I. Chaudry and A. Turk (2016). "Long term experience using the ADAPT technique for the treatment of acute ischemic stroke." Journal of neurointerventional surgery: neurintsurg-2015-012211.

Vergouwen, M. D., A. Algra, T. Pfefferkorn, C. Weimar, C. M. Rueckert, V. Thijs, L. J. Kappelle, W. J. Schonewille and B. A. I. C. S. S. Group (2012). "Time is brain (stem) in basilar artery occlusion." Stroke **43**(11): 3003-3006.

Vora, N., R. Gupta, A. Thomas, M. Horowitz, A. Tayal, M. Hammer, K. Uchino, L. Wechsler and T. Jovin (2007). "Factors predicting hemorrhagic complications after multimodal reperfusion therapy for acute ischemic stroke." American Journal of Neuroradiology **28**(7): 1391-1394.

Warnholtz, A., M. A. Ostad, T. Heitzer, B. U. Goldmann, G. Nowak and T. Munzel (2005). "Effect of tirofiban on percutaneous coronary intervention-induced endothelial dysfunction in patients with stable coronary artery disease." Am J Cardiol **95**(1): 20-23.

Weimar, C., M. P. Roth, G. Zilles, J. Glahn, M. L. J. Wimmer, O. Busse, R. L. Haberl, H. C. Diener and G. S. D. B. Collaborat (2002). "Complications following acute ischemic stroke." European Neurology **48**(3): 133-140.

Whalin, M., K. Halenda, D. Haussen, L. Rebello, M. Frankel, R. Gershon and R. Nogueira (2017). "Even small decreases in blood pressure during conscious sedation affect clinical outcome after stroke thrombectomy: an analysis of hemodynamic thresholds." American Journal of Neuroradiology **38**(2): 294-298.

Winter, R. and W. Hacke (1998). [<Ischaemischer Schlaganfall.pdf>](#), Springer.

Wintermark, M., A. E. Flanders, B. Velthuis, R. Meuli, M. Van Leeuwen, D. Goldsher, C. Pineda, J. Serena, I. Van Der Schaaf and A. Waaijer (2006). "Perfusion-CT assessment of infarct core and penumbra receiver operating characteristic curve analysis in 130 patients suspected of acute hemispheric stroke." Stroke **37**(4): 979-985.

Wintermark, M., P. C. Sanelli, G. W. Albers, J. Bello, C. Derdeyn, S. W. Hetts, M. H. Johnson, C. Kidwell, M. H. Lev, D. S. Liebeskind, H. Rowley, P. W. Schaefer, J. L. Sunshine, G. Zaharchuk and C. C. Meltzer (2013). "Imaging recommendations for acute stroke and transient ischemic attack patients: A joint statement by the American Society of Neuroradiology, the American College of Radiology, and the Society of NeuroInterventional Surgery." AJNR Am J Neuroradiol **34**(11): E117-127.

8. Anhang

8.1 Erhebungsmaterial

Material 1: NIHSS

Medscape®		www.medscape.com				
Category	Score/Description	Date/Time Initials	Date/Time Initials	Date/Time Initials	Date/Time Initials	Date/Time Initials
1a. Level of Consciousness (Alert, drowsy, etc.)	0 = Alert 1 = Drowsy 2 = Stuporous 3 = Coma					
1b. LOC Questions (Month, age)	0 = Answers both correctly 1 = Answers one correctly 2 = Incorrect					
1c. LOC Commands (Open/close eyes, make fist/let go)	0 = Obeys both correctly 1 = Obeys one correctly 2 = Incorrect					
2. Best Gaze (Eyes open - patient follows examiner's finger or face)	0 = Normal 1 = Partial gaze palsy 2 = Forced deviation					
3. Visual Fields (Introduce visual stimulus/threat to pt's visual field quadrants)	0 = No visual loss 1 = Partial Hemianopia 2 = Complete Hemianopia 3 = Bilateral Hemianopia (Blind)					
4. Facial Paresis (Show teeth, raise eyebrows and squeeze eyes shut)	0 = Normal 1 = Minor 2 = Partial 3 = Complete					
5a. Motor Arm - Left 5b. Motor Arm - Right (Elevate arm to 90° if patient is sitting, 45° if supine)	0 = No drift 1 = Drift 2 = Can't resist gravity 3 = No effort against gravity 4 = No movement X = Untestable (Joint fusion or limb amp)	Left				
		Right				
6a. Motor Leg - Left 6b. Motor Leg - Right (Elevate leg 30° with patient supine)	0 = No drift 1 = Drift 2 = Can't resist gravity 3 = No effort against gravity 4 = No movement X = Untestable (Joint fusion or limb amp)	Left				
		Right				
7. Limb Ataxia (Finger-nose, heel down shin)	0 = No ataxia 1 = Present in one limb 2 = Present in two limbs					
8. Sensory (Pin prick to face, arm, trunk, and leg - compare side to side)	0 = Normal 1 = Partial loss 2 = Severe loss					
9. Best Language (Name item, describe a picture and read sentences)	0 = No aphasia 1 = Mild to moderate aphasia 2 = Severe aphasia 3 = Mute					
10. Dysarthria (Evaluate speech clarity by patient repeating listed words)	0 = Normal articulation 1 = Mild to moderate slurring of words 2 = Near to unintelligible or worse X = Intubated or other physical barrier					
11. Extinction and Inattention (Use information from prior testing to identify neglect or double simultaneous stimuli testing)	0 = No neglect 1 = Partial neglect 2 = Complete neglect					
TOTAL SCORE						
INITIAL	SIGNATURE	INITIAL	SIGNATURE	INITIAL	SIGNATURE	

Source: J Neurosci Nurs © 2006 American Association of Neuroscience Nurses

Quelle: <http://img.medscape.com/fullsize/migrated/550/818/jnn550818.fig1.gif>

Material 2: SOP „Bildgebung bei V.a. akuten ischämischen Schlaganfall“

1. Vorgehen innerhalb der ersten 4,5h nach Symptombeginn:

- initial CCT + CT-Angiographie + CT-Perfusion mit Indikationsstellung für weitere Akuttherapie (syst. Lyse, mechanische Rekanalisation); cave: schwere Niereninsuffizienz, Hyperthyreose
- bei unklaren Befunden (Diskrepanz klinische Symptomatik vs. CT-Befund, nachgewiesener vertebrobasilärer Verschluss etc.) umgehend Rücksprache mit Neuroradiologie / Neurologie wegen cMRT (ggf. verkürztes Protokoll, evtl. nur DWI, Hirnstamm T2 etc.)
- nach systemischer Lyse: innerhalb von 24h nach Behandlung cMRT (GAIN-Protokoll), sofortiges Kontroll-CCT bei Lyse-Komplikationen
- nach lokaler Lyse / mech. Rekanalisation: innerhalb von 24h nach Behandlung cMRT (GAIN-Protokoll), bei Komplikationen postinterventionell Kontroll-CCT

2. Vorgehen bei Symptombeginn > 4,5h:

- primär cMRT (GAIN-Protokoll: Diff, T2*, FLAIR, TOF-MRA intrakraniell, MR-Perfusion, MRA-cervical, bei V.a. Hirnstamm-Ischämie: Dünnschicht-T2)
- bei MRT-Kontraindikationen: CCT mit CT-Angiographie + CT-Perfusion

3. Sonderfälle:

- wahrscheinlicher V.a. Basilaristhrombose / instabiler o. unruhiger Patient: individuelle Entscheidung über initiale Bildgebung (cMRT oder CCT + CT-Angiographie + CT-perfusion)
- primär nur CCT: Patienten mit bekannter Kontraindikation gegen Lyse / Intervention, bekannte schwere Demenz / vorbestehende schwere funktionelle Beeinträchtigung ($mRS \geq 3$), schwere Komorbidität, Alter > 80 J.

8.2. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung der A. carotis interna	4
Abbildung 2: Schematische Darstellung der A. Basilaris	6
Abbildung 3: Boxplot für Patientenalter	19
Abbildung 4: Geschlechtsverteilung über die zerebrovaskuläre Risikofaktoren	20
Abbildung 5: Geschlechtsverteilung über die primären Symptome	22
Abbildung 6: Multimodale CT-Bildgebung bei Patienten mit MCA-Verschluss	26
Abbildung 7: MRT von Patienten mit Basilaristhrombose	29
Abbildung 8: Angiographie von Patient mit akutem Mediainfarkt	34
Abbildung 9: Angiographie von Patientin mit akutem Mediainfarkt	35
Abbildung 10: Penumbra-System	40
Abbildung 11: Retriever alter Generation	40
Abbildung 12: Solitaire FR Revascularization Device	41
Abbildung 13: Phenox-pREset 4-20	41
Abbildung 14: Angiographie von Patienten mit Basilaristhrombose	43
Abbildung 15: Abschluss-TICI	46
Abbildung 16: Thrombuslokalisierung und -Länge	47
Abbildung 17: Anzahl der eingesetzten Retriever und Retriever-Durchgänge	48
Abbildung 18: Graphische Darstellung der mRS nach 3 Monate	55
Abbildung 19: mRS-Verteilung nach 3 Monate bezüglich Rekanalisationsgrad	57
Abbildung 20: Zeit von Symptombeginn bis zur Leistenpunktion verschiedener Studien	67
Abbildung 21: Zeit von Symptombeginn bis zur Leistenpunktion, Darstellung in Boxplot	68
Abbildung 22: Angiographie von Patienten mit Basilaristhrombose, Gefäßverletzung während Intervention mit Coil-Behandlung	72
Abbildung 23: SICHT, postinterventionelle CT-Kontrolle von Patient mit MCA-Verschluss	73
Abbildung 24: Thorax-Röntgenbilder von Patient mit Aspirationspneumonie	76
Abbildung 25: Vergleich Raten von mRS 0-2 nach 3 Monate und erfolgreicher Rekanalisation verschiedener Studien	80
Abbildung 26: Vergleich Raten von Mortalität in 3 Monate und erfolgreicher Rekanalisation verschiedener Studien	81

8.3. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikationsmöglichkeit des Schlaganfalls	2
Tabelle 2: diskriptive Statistik über Patientenalter	19
Tabelle 3: Kreuztabelle Geschlechtsverteilung gegenüber Zeitfenster	21
Tabelle 4: ZNA-Aufnahmeszeitpunkt	21
Tabelle 5: Häufigkeit der Schlaganfall und TIA	22
Tabelle 6: Diskriptive Statistik über NIHSS	23
Tabelle 7: Einteilung der Modifizierte Rankin-Skala	23
Tabelle 8: Übersicht zur Kontraindikation einer intravenösen Thrombolyse	30
Tabelle 9: Hinweise zur Indikation einer endovaskulären Rekanalisation	31
Tabelle 10: Übersicht aller verwendeten Aspirationskatheter	38
Tabelle 11: Übersicht aller verwendeten Retriever	39
Tabelle 12: Übersicht aller zusätzlichen Behandlungsmaßnahmen	42
Tabelle 13: Ausgang-TICI	46
Tabelle 14: Abschluss-TICI	46
Tabelle 15: Übersicht der proximalen Thrombuslokalisationen	47
Tabelle 16: Übersicht für zeitliche Angaben	49
Tabelle 17: Mögliche Prädiktoren auf Rekanalisationsergebnisse	50
Tabelle 18: Komplikationen peri- und postinterventionell	52
Tabelle 19: Einfluss der Rekanalisation auf die Komplikationen	54
Tabelle 20: Einfluss der Rekanalisation auf die Langzeitergebnisse	56
Tabelle 21: Mögliche Prädiktoren auf langzeitklinische Ergebnisse	58
Tabelle 22: Baseline-Patientencharakteren und Ergebnisse bezüglich 6-Stunde-Patienten-subgruppe	61
Tabelle 23: Baseline-Patientencharakteren und Ergebnisse bezüglich Patienten mit unklarem Zeitfenster, im Vergleich mit Patienten innerhalb des 6 Stunden-Zeitfensters	63
Tabelle 24: Baseline-Patientencharakteren und Ergebnisse bezüglich unterschiedlicher Thrombuslokalisation	64
Tabelle 25: Blutungsmuster von SICH	73
Tabelle 26: SICH-Rate verschiedener Studien	74

8.5. Danksagung

Hiermit möchte ich all jenen, die mich am Entstehungsprozess der vorliegenden Dissertation unterstützt haben, danken.

Mein Dank gilt hierbei besonders meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Thomas E. Mayer für die Überlassung des Themas, die Betreuung und die kritische Begutachtung meiner Arbeit. Seine fachliche Kompetenz, langjährige Erfahrung und die Dissertationsbetreuung bildeten eine wichtige Grundlage in der Anfertigung der Dissertation. Nur durch seine fachliche Kompetenz ist es mir gelungen, die Ergebnisse der Untersuchung auszuwerten.

Des Weiteren möchte ich mich bei Frau Grit Seeling und Frau Steffi Höschel für die organisatorische Mithilfe bei der Dissertationsbetreuung bedanken. Ihre Unterstützung hat maßgebend dazu beigetragen, einen kontinuierlichen und gut strukturierten Erarbeitungsprozess mit allen dazu notwendigen Programm zu ermöglichen.

Ganz herzlich bedanken möchte ich mich bei der Familie Mächtig für die Kraft bei dem Motivieren während der Dissertation und die Beratung für das wissenschaftliche Schreiben. Sie gaben mir das notwendige Grundstein für die Durchführung der Dissertation.

Nicht zuletzt möchte ich meinen Eltern und Großeltern für den emotionalen Halt bedanken. Sie gaben mir nicht nur in Rahmen der Promotion, sondern auch während der gesamten medizinischen Ausbildung den notwendigen Rückhalt.

8.6. Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben:

1. Herr Prof. Dr. med. Thomas E. Mayer
2. Frau Grit Seeling und Frau Steffi Höschel
3. Familie Mächtig

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, den 16.09.2017

Liuqing Tong